

Compuestos moleculares y supramoleculares de
metales de transición con potenciales aplicaciones

Ismael Marcos Gives

Tesis doctoral | 2017

Compuestos moleculares y supramoleculares de metales de transición con potenciales aplicaciones

Autor: Ismael Marcos Cives

Tesis doctoral UDC / 2017

Directores: Dr. Alberto Ángel Fernández López y Dra. Digna Vázquez García

Programa de Doctorado en Química Ambiental y Fundamental



UNIVERSIDADE DA CORUÑA

Memoria realizada en el grupo QUIMOLMAT de la Facultad de Ciencias de la Universidade da Coruña y en el Centro de Investigaciones Científicas Avanzadas (CICA) por D. **Ismael Macos Cives** para obtener el *Grado de Doctor* por la Universidade da Coruña.

Septiembre de 2017

Doctorando:

D. Ismael Marcos Cives

Directores:

Dr. D. Alberto A. Fernández López y Dr. Dña. Digna Vázquez García

Dr. D. **ALBERTO A. FERNÁNDEZ LÓPEZ**, Catedrático de Universidad, y la Dra. Dña. **DIGNA VÁZQUEZ GARCÍA**, Profesora Titular de Universidad, pertenecientes al Departamento de Química de la Facultad de Ciencias de la Universidade da Coruña,

INFORMAN:

Que la presente memoria, titulada “***Compuestos moleculares y supramoleculares de metales de transición con potenciales aplicaciones***”, ha sido realizada por el Graduado en Química D. Ismael Marcos Cives en el Área de Química Inorgánica dependiente del Departamento de Química en los laboratorios del Área de Química Inorgánica en la Facultad de Ciencias de A Coruña y Quimolmat 2 del Centro de Investigaciones Científicas Avanzadas de A Coruña (CICA) y, habiendo sido concluida, **AUTORIZAN** su presentación para optar al Grado de Doctor con *Mención de Doctor Internacional*.

En A Coruña, a de Septiembre de dos mil diecisete

Dr. D. Alberto A. Fernández López

Dra. Dña. Digna Vázquez García



Programa de doutoramento en Química Ambiental e Fundamental

Acta de tesis

El tribunal, nombrado por el Excmo. Sr. Rector de la Universidad de A Coruña para calificar la tesis doctoral titulada **“Compuestos moleculares y supramoleculares de metales de transición con potenciales aplicaciones”**, dirigida por los Dres. D. Alberto A. Fernández López y Dña. Digna Vázquez García, y presentada por D. Ismael Marcos Clves y constituido en el día de la fecha por los miembros que suscriben la presente Acta, una vez efectuada la defensa por el doctorando y contestadas las objeciones y/o sugerencias que se le han formulado, ha otorgado por la calificación de:

En A Coruña, a de 2017.

El presidente,

El secretario,

El vocal,

Fdo.:

Fdo.:

Fdo.:

La presente Tesis Doctoral ha sido subvencionada
con cargo al **Proyecto de Investigación:**
“Novas estratexias na procura de metalofármacos anticancro”,
financiado por la **Xunta de Galicia (EM 2014/056)**

Breve poema Haiku en agradecimiento

GRACIAS

Agradecimientos

A todos aquellos que de algún modo me habéis ayudado durante estos años, mil gracias.

Gracias a mis directores por su dedicación durante todos estos años y por dejarme formar parte de su grupo de investigación. Gracias también a los otros miembros del grupo por acogerme entre vosotros y hacerme sentir uno más.

Gracias a todos mis compañeros, amigos y familia por haber estado a mi lado durante estos años hasta conseguir ser compañeros, amigos y familia a la vez.

Gracias a las instituciones que han hecho posible que esta tesis se pudiese llevar a cabo:

- A todos los miembros del SAI por su entrega y paciencia a la hora de atender mis infinitas peticiones.
- Al CESGA por su buen hacer y su excelente servicio de atención al cliente con déficit informático.
- A todo el equipo humano del CICA y de la Facultad de Ciencias de la UDC.
- A la UDC y a INDITEX por la financiación de la estancia a través de las "Axudas para estadías pre-doutorais INDITEX-UDC 2015". Gracias también a la Universität Wien y al Institute für Anorganische Chemie por dejarme realizar la estancia en las instalaciones del grupo de investigación INDICAR.
- A la Xunta de Galicia por la financiación a través del Proyecto de investigación "*Novas estratexias na procura de metalofármacos anticancro*", (EM 2014/056).

ABREVIATURAS

1D	unidimensional	HRMS	High Resolution Mass Spectrometry
2D	bidimensional	HSQC	Heteronuclear Single Quantum Correlation
3D	tridimensional	Hz	Hertzio
Å	Åmström (10^{-10} m)	J	constante de acoplamiento
Abs	absorbancia	L	ligando
ADN	Ácido desoxirribonucleico	λ	longitud de onda
Ar	argon	m	multiplete/metro/intensidad media
Bn	bencil	M	metal/molar
Bu	butil	Me	metil
°C	grados Celsius	Mes	mesitil
ca	cerca	mg	miligramo
Calc.	calculado	MHz	megahertzio
COD	ciclooctadieno	min	minutos
COSY	Correlation Spectroscopy	mm	milímetro
d	doblete/intensidad débil	mM	milimolar
dd	doble doblete	mmol	milimol
DMF	dimetilformamida	MS	Mass Spectrometry
DMSO	dimetilsulfóxido	m/z	relación masa/carga
dt	doblete de tripletes	nm	nanómetro (10^{-9} m)
δ	desplazamiento químico (RMN)	Nu	nucleófilo
$\Delta\delta$	variación en el desplazamiento químico	OAc	acetato
DEPT	Distortionless Enhancement by Polarization Transfer	ORTEP	Oak Ridge Thermal Ellipsoid Plot
DFT	Density Functional Theory	OTf	triflato (trifluorometanosulfonato)
DOSY	Diffusion Ordered Spectroscopy	P_c	fósforo central
ECP	Effective Core Potential	Ph	fenil
en	etilendiamina	ppm	partes por millón
ESI	Electrospray Ionization	P_t	fósforo terminal
Et	etil	Py	piridina
Exp.	experimental	Rend.	rendimiento
f	intensidad fuerte	RMN	Resonancia Magnética Nuclear
FAB	Fast Atom Bombardment	RX	rayos X
G	energía libre de Gibbs	S	entropía/Siemens
H	entalpía	s	singulete/segundo
h	hombro	t	tripleto
		T	temperatura

t. a.	temperatura ambiente
UV-Vis	ultravioleta-visible
u.m.a.	unidades de masa atómica
ν	número de onda (en cm^{-1})
Λ_{m}	conductividad molar

ÍNDICE

· RESUMEN	1-4
· PREFACIO	5-6
· OBJETIVOS	7-8
1. INTRODUCCIÓN I: COMPUESTOS DE COORDINACIÓN Y ORGANOMETÁLICOS DERIVADOS	
HIDRAZONA	9-20
1.1. LIGANDOS HIDRAZONA	9-12
1.2. COMPUESTOS DE COORDINACIÓN Y ORGANOMETÁLICOS DERIVADOS DE LIGANDOS HIDRAZONA	12-18
1.2.1. Compuestos de coordinación derivados de ligandos hidrazona	12-13
1.2.2. Compuestos organometálicos derivados de ligandos hidrazona.	13-15
1.2.3. Síntesis y reactividad de compuestos de Pt(II) derivados de ligandos hidrazona.	15-17
2. INTRODUCCIÓN II: QUÍMICA SUPRAMOLECULAR	23-40
2.1. QUÍMICA SUPRAMOLECULAR	23-24
2.2. RECONOCIMIENTO MOLECULAR Y QUÍMICA RECEPTOR-SUSTRATO	24-25
2.3. AUTOENSAMBLAJE SUPRAMOLECULAR	24-35
2.3.1. Autoensamblaje dirigido por centros metálicos	26-35
2.3.1.1. Autoensamblaje dirigido por Pd/Pt (II) y ligandos piridínicos	29-30
2.3.1.2. Propiedades de los SCCs de Pd/Pt (II)	30-34
2.3.1.3. Carbenos NHCs como esquinas metálicas	34-35
3. TÉCNICAS EXPERIMENTALES	41-46
3.1. DISOLVENTES Y REACTIVOS	41-42
3.1.1. Disolventes	41
3.1.2. Reactivos	41-42
3.2. TÉCNICAS DE CARACTERIZACIÓN	42-46
3.2.1. Espectroscopía de RMN	42
3.2.2. Espectroscopía de IR	42
3.2.3. Espectrometría de masas	42
3.2.4. Medidas de conductividad	42
3.2.5. Medidas de ultravioleta	42
3.2.6. Difracción de rayos X de monocristal	42
3.2.7. Métodos computacionales	42-44

4. PREPARACIÓN Y CARACTERIZACIÓN DE PLATINOCICLOS DERIVADOS DE HIDRAZONAS TRIDENTADAS [C,N,N] DE ACETOFENONA Y ACETILPIRIDINA	47-76
4.1. INTRODUCCIÓN	47-49
4.2. EXPERIMENTAL. MÉTODOS DE SÍNTESIS	49-56
4.2.1. Síntesis de los ligandos a-c y de los compuestos derivados de los mismos	49-52
4.2.1.1. Síntesis de los ligandos a-c	49-50
4.2.1.2. Síntesis de los complejos 1a y 1c	50-51
4.2.1.3. Síntesis de los ciclometalados 2a-2c	51-52
4.2.2. Síntesis del ligando d y de los compuestos derivados del mismo	52-53
4.2.2.1. Síntesis del ligando d	52-53
4.2.2.2. Síntesis del complejo 1d	53
4.2.2.3. Síntesis del ciclometalado 2d	53
4.2.3. Síntesis del ligando e y de los compuestos derivados del mismo	54-56
4.2.3.1. Síntesis del ligando e	54
4.2.3.2. Síntesis del ciclometalado 1e	54
4.2.3.3. Síntesis del compuesto 2e	54-55
4.2.3.4. Síntesis del compuesto 3e	55
4.2.3.5. Síntesis del compuesto 4e	55
4.2.3.6. Síntesis del compuesto 5e	56
4.3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	56-69
4.3.1. Preparación de los complejos ciclometalados	56-60
4.3.1.1. Derivados del ligando a	56-57
4.3.1.2. Derivados del compuesto d	57-58
4.3.1.3. Derivados de los compuestos b y c	58-59
4.3.1.4. Derivados del compuesto e	59-60
4.3.2. Estructuras cristalinas de 1e-dmso y 5e	60-62
4.3.3. Conclusiones del estudio computacional de la ciclometalación de acetilpiridin hidrazonas promovido por PtCl_4	64-69
4.3.3.1. Cicloplatinación del ligando d	64-66
4.3.3.2. Cicloplatinación de los ligandos a , b y c	67
4.3.3.3. Cicloplatinación de 1a en presencia de acetato	67-67
4.4. CONCLUSIONES	69-71

5. AUTOENSAMBLADOS SUPRAMOLECULARES, DIRIGIDOS POR CENTROS METÁLICOS DE Pd(II) Y Pt(II) DERIVADOS DE CARBENOS N- HETEROCÍCLICOS	77-100
5.1. INTRODUCCIÓN	77-78
5.2. EXPERIMENTAL, MÉTODOS DE SÍNTESIS	78-85
5.2.1. Síntesis de los centros metálicos de Pd(II) y Pt(II) derivados de carbenos NHCs	78-80
5.2.2. Síntesis de los complejos de Pd (II) con ligandos bipyridina y bipyrimidina	80-81
5.2.3. Autoensamblaje de los metalociclos de paladio R1-R4 en agua	81-82
5.2.4. Autoensamblaje de los metalociclos de platino R5-R8 en agua	82-83
5.2.5. Síntesis de los complejos de inclusión	83-85
5.3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	85-95
5.3.1. Isomería conformacional de los biscalbenos NHC	85-88
5.3.2. Autoensamblaje de los metalociclos de Pd(II) en agua	88-91
5.3.3. Autoensamblaje de metalociclos de Pt (II)	91-93
5.3.4. Complejos de inclusión derivados de los metalociclos R1-R8 y 1,5- dihidroxinaftaleno	93-95
5.3.5. Complejos de inclusión derivados de los metalociclos R5-R8 y el ciclometalado 2d	95-96
5.4. AUTOENSAMBLAJE DIRIGIDO POR EL COMPLEJO 1a	96
5.5. CONCLUSIONES	98-99
 6. CONCLUSIONES	 101-106
APÉNDICES	107-282

RESUMEN

En la presente Tesis Doctoral se han preparado nuevas especies moleculares y supramoleculares de Pd(II) y Pt(II): por un lado se sintetizaron complejos de Pt(II) derivados de ligandos hidrazonas, y por otro lado se prepararon autoensamblados dinucleares de geometría cuadrada y rectangular derivados de *N*-monoalquil-4,4'-bipiridinio y centros metálicos de Pd(II) y Pt(II), que contienen en su estructura el ligando quelato carbeno 1,1'-di(metil)-3,3'-metilen-4-diimidazol-2,2'-ilideno.

Se observó que la reactividad de las *N*-fenilhidrazonas **a-d** (**a**= 2-Cl-C₆H₄N(H)N=CMe(C₅H₄N); **b**= 3-Cl-C₆H₄N(H)N=CMe(C₅H₄N); **c**= 2,4-Cl-C₆H₃N(H)N=CMe(C₅H₄N); **d**= C₆H₅N(H)N=CMe(C₅H₄N)) frente a K₂PtCl₄ en *n*-butanol/agua a 100 °C depende de la sustitución del anillo fenílico. De este modo, cuando se hacen reaccionar las hidrazonas **a** y **d** se obtienen los complejos de coordinación mononucleares **1a** y **1d** con los ligandos hidrazona actuando como bidentados quelato [N,N]. Sin embargo, la reacción de las hidrazonas **b** y **c** con K₂PtCl₄, en condiciones de reacción análogas, conduce directamente a la formación de las especies ciclometaladas **2b** y **2c**. Cuando los compuestos de coordinación **1a** y **1d** se tratan con acetato sódico en *n*-butanol a 100 °C, se obtienen los correspondientes compuestos ciclometalados **2a** y **2d** tras la activación del enlace C-H. A través de cálculos DFT se intentó comprender la diferente reactividad de los ligandos **a-d**, estudiando el posible mecanismo de reacción de los mismos con K₂PtCl₄, el cual sugiere que la formación del ciclometalado tiene lugar a través de un mecanismo de sustitución electrófila aromática, por lo que la sustitución que presenta el anillo fenílico, afecta enormemente a la reactividad del mismo frente a la activación del enlace C-H para la formación del ciclometalado correspondiente. Por otra parte, se determinó que la presencia de acetato en el medio de reacción, favorece la desprotonación del N-H y facilita la activación electrofílica C-H. Aunque los cálculos determinan que la especie más estable son los complejos de coordinación, la formación de los ciclometalados puede justificarse por la energía de solvatación del HCl en el disolvente o de neutralización con la base, la cual desplaza el equilibrio hacia la formación de los ciclometalados. El ligando hidrazona **e** (3,4-Me₂-C₆H₂C(Me)=NN(H)(4'-Cl-C₄H₂N₂)) experimenta la reacción de ciclometalación conduciendo a la obtención de la especie ciclometalada **1e**, de la cual se llevó a cabo un estudio de su reactividad frente a diferentes fosfinas terciarias, obteniéndose nuevos complejos mononucleares y trinucleares. La estructura cristalina obtenida por difracción de rayos X de dos de estos complejos, muestran interesantes interacciones π - π entre anillos quelato y anillos aromáticos.

Fue posible obtener receptores metalocíclicos dinucleares M₂L₂ de geometría cuadrada y rectangular en agua a partir de ligandos derivados de *N*-monoalquil-4,4'-bipiridinio y centros metálicos de Pd(II) y Pt(II), que contienen en su estructura ligandos quelato carbeno. Previa a la preparación de los metalociclos, se estudió por una parte la aptitud de estas esquinas metálicas para llevar a cabo el intercambio de ligandos piridínicos, y por otro lado se realizó un estudio conformacional de las mismas, a través de la formación de complejos con los ligandos 2,2'-piridina y 2,2'-bipirimidina y de su modelización mediante cálculos DFT. En el caso de los derivados metalocíclicos Pd₂L₂, éstos se prepararon y caracterizaron por RMN en medio acuoso y se pudo comprobar que presentan especiación dependiente de su concentración en disolución. Por otro lado, y en clara contraposición a las condiciones de reacción enérgicas requeridas usualmente para la formación de metalociclos debido a la inercia de los enlaces Pt(II)-N(Py), la síntesis de los metalociclos Pt₂L₂ se llevó a cabo mediante el autoensamblaje de los componentes de partida a temperatura ambiente en pocas horas, debido al fuerte efecto *trans* ejercido por el ligando carbeno. Estudios de difracción de rayos X de monocristal de dos de los receptores obtenidos arrojaron información adicional de la estructura de dichas supramoléculas, cuya capacidad como receptores fue explorada mediante la preparación y estudio de los correspondientes complejos de inclusión en agua, empleando 1,5-dihidroxinaftaleno como modelo de sustrato.

RESUMO

Na presente Tese de Doutoramento preparáronse novas especies moleculares e supramoleculares de Pd(II) e Pt(II): por unha banda sintetizáronse complexos de Pt(II) derivados de ligandos hidrazonas, e por outra banda, preparáronse autoensamblados dinucleares de xeometría cadrada e rectangular derivados de *N*-monoalquil-4,4'-bipiridinio e centros metálicos de Pd(II) e Pt(II), que conteñen na súa estrutura o ligando quelato carbeno 1,1'-di(metil)-3,3'-metilen-4-diimidazol-2,2'-ilideno.

Observouse que a reactividade das *N*-fenilhidrazonas **a-d** (**a**= 2-Cl-C₆H₄N(H)N=CMe(C₅H₄N); **b**= 3-Cl-C₆H₄N(H)N=CMe(C₅H₄N); **c**= 2,4-Cl-C₆H₃N(H)N=CMe(C₅H₄N); **d**= C₆H₅N(H)N=CMe(C₅H₄N)) fronte a K₂PtCl₄ en *n*-butanol/agua a 100 °C depende da substitución do grupo fenilo. Deste xeito, cando se fan reaccionar as hidrazonas **a** e **d** obtéñense os complexos de coordinación mononucleares **1a** e **1d** cos ligandos hidrazona actuando como bidentados quelato [N,N]. Non obstante, a reacción das hidrazonas **b** e **c** con K₂PtCl₄, en condicións de reacción análogas, conduce directamente á formación das especies ciclometaladas **2b** e **2c**. Cando os compostos de coordinación **1a** e **1d** se tratan con acetato sódico en *n*-butanol a 100 °C, obtéñense os correspondentes compostos ciclometalados **2a** e **2d** despois da activación do enlace C-H. A través de cálculos DFT intentamos comprender a diferente reactividade dos ligandos **a-d**, estudando o posible mecanismo de reacción dos mesmos con K₂PtCl₄, o cal suxire que a formación do ciclometalado ten lugar a través dun mecanismo de substitución electrófila aromática, polo que a substitución que presenta o anel fenílico, afecta enormemente á reactividade do mesmo fronte á activación do enlace C-H para a formación do ciclometalado correspondente. Por outra banda, determinouse que a presenza de acetato no medio de reacción, favorece a desprotonación do N-H e facilita a activación electrofílica C-H. Aínda que os cálculos determinan que a especie máis estable son os complexos de coordinación, a formación dos ciclometalados pode xustificarse pola enerxía de solvatación do HCl no disolvente ou de neutralización coa base, a cal despraza o equilibrio cara a formación dos ciclometalados. O ligando hidrazona **e** (3,4-Me₂-C₆H₂C(Me)=NN(H)(4'-Cl-C₄H₂N₂)) experimenta a reacción de ciclometalación conducindo á obtención da especie ciclometalada **1e**, da cal se estudou a súa reactividade fronte a diferentes fosfinas terciarias, conducindo á obtención de novos complexos mononucleares e trinucleares. A estrutura cristalina obtida por difracción de raios X de dous destes complexos, mostra interesantes interaccións π-π entre aneis quelato e aneis aromáticos.

Foi posible obter receptores metalocíclicos dinucleares M₂L₂ de xeometría cadrada e rectangular en auga a partir de ligandos derivados de *N*-monoalquil-4,4'-bipiridinio e centros metálicos de Pd(II) e Pt(II), que conteñen na súa estrutura ligandos quelato carbeno. Pervia á preparación dos metalociclos, estudouse, por unha parte, a aptitude destas esquinas metálicas para levar a cabo o intercambio de ligandos piridínicos, e por outro lado, levouse a cabo un estudio conformacional das mesmas, a través da formación de complexos cos ligandos 2,2'-piridina e 2,2'-bipirimidina e da súa modelización mediante cálculos DFT. No caso dos derivados metalocíclicos Pd₂L₂, estes foron preparados e caracterizados por RMN en medio acuoso e foi posible comprobar que presentan especiación dependente da súa concentración en disolución. Por outra banda, e en clara contraposición ás condicións de reacción enérxicas requiridas usualmente para a formación de metalociclos debido á inercia dos enlaces Pt(II)-N(Py), a síntese dos metalociclos Pt₂L₂ levouse a cabo mediante a autoensamblaxe dos compoñentes de partida a temperatura ambiente en poucas horas, debido ao forte efecto *trans* exercido polo ligando carbeno. Estudos de difracción de raios X de monocristal de dous dos receptores obtidos proporcionaron información adicional da estrutura de ditas supramoléculas, cuxa capacidade como receptores foi explorada mediante a preparación e estudio dos correspondentes complexos de inclusión en auga, empregando 1, 5-dihidroxi-naftaleno como modelo de substrato.

ABSTRACT

In this Thesis new molecular and supramolecular species of Pd (II) and Pt (II) have been prepared: on the one hand, we synthesized Pt (II) complexes derived from hydrazone ligands, and on the other hand, we prepared rectangular metallacycles derived of *N*-monoalkyl-4,4'-bipyridinium and Pd (II) and Pt (II) metal centres, containing in their structure the carbene 1,1'-di (methyl) -3,3 methylene-4-diimidazole-2,2'-ylidene.

We observed that the reactivity of the *N*-phenylhydrazones **a-d** (**a**= 2-Cl-C₆H₄N(H)N=CMe(C₅H₄N); **b**= 3-Cl-C₆H₄N(H)N=CMe(C₅H₄N); **c**= 2,4-Cl-C₆H₃N(H)N=CMe(C₅H₄N); **d**= C₆H₅N(H)N=CMe(C₅H₄N)) versus K₂PtCl₄ in *n*-butanol/water at 100 °C depends on the substitution of the phenyl ring. Thus, when the hydrazones **a** and **d** reacted the mononuclear coordination complexes **1a** and **1d** are obtained, with the hydrazone ligands acting as bidentates [N, N] chelate. However, the reaction of the hydrazones **c** and **d** with K₂PtCl₄, under analogous reaction conditions, leads directly to the formation of the cyclometallated species **2b** and **2c**. When the coordination compounds **1a** and **1d** are treated with sodium acetate in *n*-butanol at 100 °C, the cyclometallated compounds **2a** and **2d** were obtained after activation of the C-H bond. DFT calculations were carried out in an attempt to understand the different reactivity of the ligands, studying the possible mechanism of the reaction of these ligands with K₂PtCl₄, which suggests that the formation of the cyclometallated species takes place through a mechanism of the aromatic electrophilic substitution, so that the substitution in the phenolic ring greatly affects to the reactivity of the C-H bond for the formation of the corresponding cyclometallated compound. On the other hand, it was determined that the presence of acetate in the reaction medium favours the deprotonation of N-H and facilitates electrophilic activation of the C-H bond. Although calculations determine that the most stable species are the coordination complexes, the formation of cyclometallates can be justified by the solvation energy of the HCl in the solvent or the neutralization with the base, which shifts the equilibrium towards the formation of the cyclometallated species. The ligand hydrazone **e** (3,4-Me₂-C₆H₂C(Me)=NN(H)(4'-Cl-C₄H₂N₂)) undergoes the same reaction and leads the cyclometallated specie **1e**, which was carried out a study of its reactivity to different tertiary phosphines, leading to the production of new mononuclear and trinuclear complexes. The crystal structure obtained by X-ray diffraction of two of these complexes, shows interesting π - π interactions between chelate rings and aromatic rings.

It was possible to obtain M₂L₂ dinuclear metallocyclic receptors, with square and rectangular shape, in water from ligands derived of *N*-monoalkyl-4,4'-bipyridinium and metal centers of Pd (II) and Pt (II), which contain in their structure a chelate carbene ligand. After the preparation of the metallocycles, the ability of these metal corners to perform the exchange of pyridine ligands was studied and on the other hand, a conformational study of this carbenes was carried out, through the formation of complexes with 2,2'-pyridine and 2,2'-bipyrimidine ligands and their modelling by DFT calculations. Due to the strong *trans* effect exerted by the carbene ligands, the synthesis of the Pt₂L₂ receptors was achieved as well by self-assembly of the components at room temperature in few hours, in clear contraposition to the harsh reaction conditions usually required for the labialization of other kinetically inert Pt(II)-N(pyridine) bonds. X-ray diffraction studies of suitable single crystals of two of the obtained receptors offered additional information on the structure of the obtained supramolecules, which ability as receptors has been explored by the preparation of the corresponding inclusion complexes in water with 1,5-dihydroxynaphthalene as model substrate.

PREFACIO

El cáncer puede definirse de una forma simplista, como el crecimiento anormal e incontrolado de células en un organismo. Este proceso de crecimiento anómalo se puede iniciar en cualquier órgano o tejido, como pueden ser pulmones, colon, pecho, piel, huesos o tejido nervioso entre otros, por lo que hay más de un centenar de tipos de cáncer, y la evolución y respuesta a los tratamientos que se utilizan para combatir dicha enfermedad varían de un individuo a otro. Los tratamientos empleados difieren en función de la enfermedad y el paciente, y son principalmente la cirugía, radioterapia, quimioterapia u hormonoterapia. La quimioterapia aborda el tratamiento del cáncer mediante el empleo de fármacos que tienen como objetivo impedir el desarrollo de las células cancerosas. La necesidad de desarrollar nuevos agentes antitumorales es un objetivo científico de alta prioridad en la actualidad ya que cada año se diagnostican una media de 14.1 millones de nuevos casos al año y se prevé que esta cifra aumente un 70 % en las próximas décadas. Además, el cáncer supone el 13 % de las muertes anuales en todo el mundo (8.2 millones de personas), siendo los cánceres de pulmón, mama, próstata y colon los más comunes¹.

Aunque la naturaleza se limita al uso de iones metálicos biodisponibles, muchos metales de transición más raros pueden provocar nuevas respuestas biológicas cuando se introducen en el organismo. Actualmente, muchas de las especies empleadas en las terapias químicas contra el cáncer son metalofármacos², productos farmacológicos que incorporan en su estructura átomos metálicos que regulan las propiedades y comportamiento medicinal de estos compuestos. En quimioterapia, el metalofármaco más conocido es el *cis*-diaminodicloroplatino (II) (*cis*-platino), es empleado en el 50-70% de los pacientes³ y es especialmente eficaz contra los carcinomas testiculares y de ovario, tumores de vejiga, de cabeza y cuello^{4, 5}. El ADN es la molécula diana del *cis*-platino, a la cual se une covalentemente, de modo que los aductos que se forman entre este y el *cis*-platino interfieren en la transcripción y replica-

ción del ADN, que es el encargado de indicar a la célula como replicarse, de modo que la célula no puede dividirse y muere. Sin embargo, el *cis*-platino presenta severos efectos secundarios como nefrotoxicidad, neurotoxicidad, náuseas, vómitos, etc., además de que muchos tumores desarrollan resistencia al fármaco, lo que hace que la búsqueda de nuevos metalofármacos continúe siendo un área de investigación muy activa. Se abrió entonces un nuevo campo de investigación centrado en la búsqueda de especies neutras de platino, de la que surgieron nuevas especies derivadas de este metal como son el carboplatino y oxaplatino, en uso clínico contra diversos tipos de cáncer, que comparten mecanismo de acción con el *cis*-platino, presentando mejoras farmacodinámicas o farmacocinéticas respecto al fármaco de referencia.

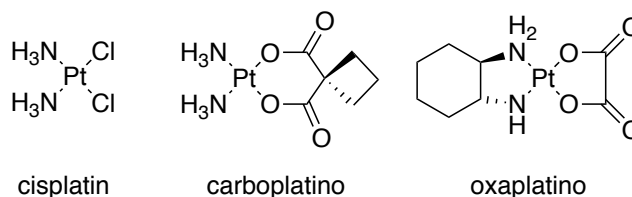


Figura 1. Ejemplo de metalofármacos anticáncer de Pt (II) en uso clínico.

A partir del descubrimiento del *cis*-platino y derivados, hubo un gran impulso en el diseño de nuevos fármacos antineoplásicos, que en su estructura contuvieran otros ligandos y centros metálicos. Una línea de compuestos interesantes radica principalmente en la actividad citotóxica que presentan las hidrazonas heterocíclicas^{6, 7}. Se conocen compuestos de coordinación derivados de estos ligandos con platino^{8, 9} o con paladio¹⁰ u otros metales¹¹, algunos de ellos con una estructura similar al *cis*-platino con dos posiciones *cis*-lábilas, que presentan actividad citotóxica o incluso otras que presentan interesantes actividades biológicas^{12, 13}, por ejemplo contra la *Leishmania* (L) mexicana, responsable de la Leishmaniasis^{14, 15}.

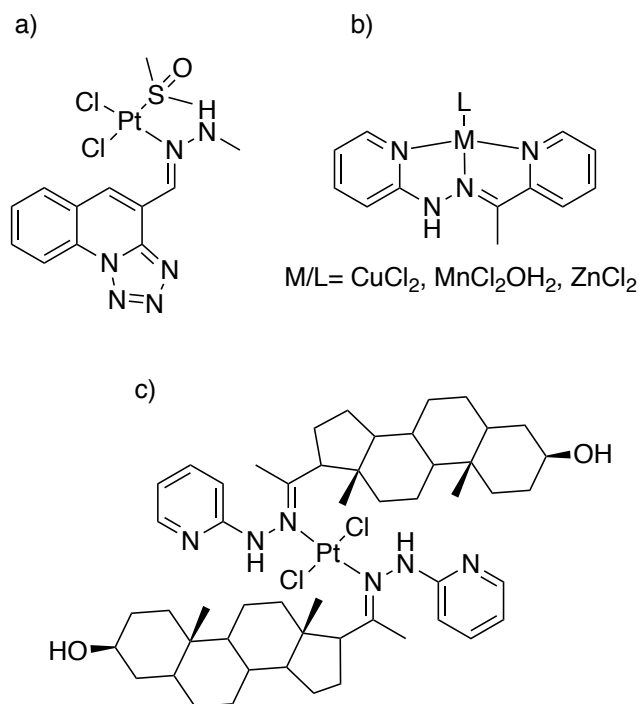


Figura 2. Ejemplos de complejos de hidrazonas con actividad antitumoral a)¹⁶ y b)¹¹ y c) contra la *Leishmania (L) mexicana*¹⁴.

Por otra lado, dentro del campo de la química organometálica abundan en la bibliografía ejemplos de compuestos ciclometalados de paladio derivados de ligandos hidrazonas, aunque hasta la fecha no se han reportado ejemplos análogos de platino. En este punto, además del interés *per sé* que tendría la preparación de estos nuevos compuestos de platino, esta vía de estudio abriría la puerta a una nueva generación de compuestos de platino con potencial actividad farmacológica.

Otro tipo de especies organometálicas que presentan interesantes propiedades físicas^{17, 18, 19} y biológicas, y están siendo estudiados como posibles metalofármacos anticáncer²⁰ son los carbenos *N*-heterocíclicos (NHCs).

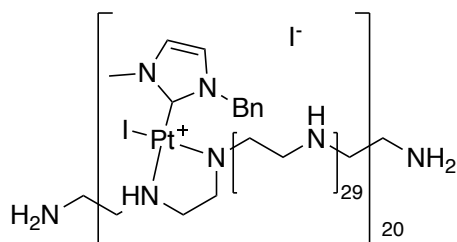


Figura 3. Carbeno de Pt polimérico con potente actividad antitumoral *in vitro* e *in vivo* y bajos efectos secundarios²¹.

Por otra parte, estudios recientes de varios grupos demuestran el potencial de metalociclos y metalocajas de Pt(II) autoensambladas como antineo-

plásicos^{22, 23}. A modo de ejemplo, destaca el metalociclo autoensamblado de Pt(II) [Pt(en)(4,4'-bipiridilo)]₄, inicialmente desarrollado por Fujita *et al.*²⁴, y del cual se descubrió recientemente su potencial como antineoplásico al ser un potente estabilizador de cuartetos de guanina (G-quadruplex). La estabilización de estos G-quadruplex, formados mediante el ensamblaje de regiones de ADN de cadena simple ricas en guanina, inhibe la enzima telomerasa y por tanto la transcripción de ciertos oncogenes, deteniendo así el crecimiento de las células tumorales. Además, hay que tener en cuenta que la enzima telomerasa se encuentra sobreexpresada en un 87% en las células tumorales, por lo que la estabilización de G-quadruplex se ha convertido en una diana terapéutica muy estudiada^{25, 26}.

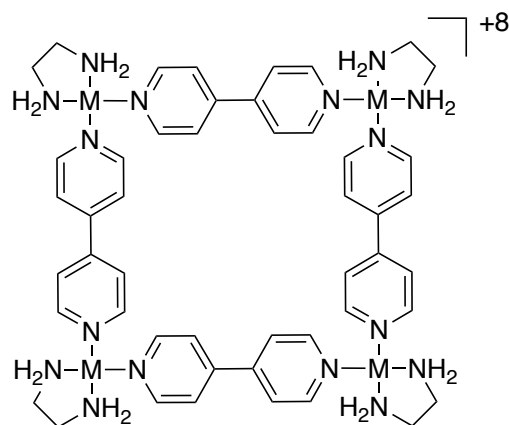


Figura 4. Metalociclo de Fujita que estabiliza los G-quadruplex. M=Pd(II) o Pt(II).

La síntesis de metalociclos análogos al de Fujita, constituye una novedosa estrategia para la obtención de nuevos metalofármacos anticáncer²⁷ a través de la interacción con G-quadruplex²⁸. Además, debemos resaltar que las propiedades de estos autoensamblados vienen dadas, muchas veces, por los componentes de partida utilizados en su preparación.

OBJETIVOS

Con todo esto que antecede se abre un campo de estudio amplio, de modo que el trabajo presentado en esta Tesis Doctoral se llevó a cabo planteándose los siguientes objetivos:

- Preparación de nuevos compuestos de coordinación de Pt(II) derivados de ligandos hidrazona inspirados en el *cis*-platino. Además, se llevará a cabo un aprovechamiento sintético de los ligandos hidrazona sintetizados para obtener especies organometálicas de Pt(II). Dichos compuestos organometálicos no poseen más que una posición de coordinación lábil por lo que no podrían interactuar con el ADN a través un mecanismo similar al cisplatino, pero si a través de otros como las interacciones no covalentes de tipo apilamiento π .

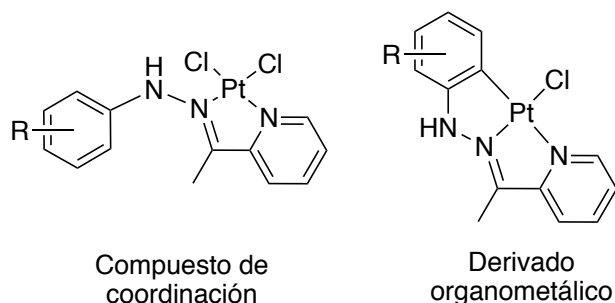


Figura 5 Complejos de Pt(II) derivados de ligandos hidrazona.

- Una vez preparados dichos compuestos se aprovechará para realizar un estudio de su reactividad frente a ligandos dadores, en concreto fosfinas terciarias, con la intención de variar tanto las propiedades estructurales del compuesto como las electrónicas del centro metálico.
- Por otro lado una vez preparados los mencionados compuestos de coordinación de Pt(II), el siguiente objetivo sería el aprovechamiento de estas especies como centros metálicos para dirigir el autoensamblaje de nuevos metalociclos con ligandos derivados de 4,4'-bipiridinio. Con ello se busca el amalgamar las propiedades de los centros de Pt(II) y las propias del metalociclo.
- También se planea la posibilidad de utilizar compuestos de Pt(II) que posean en su estructura carbenos *N*-heterocíclicos y dos posiciones *cis* lábiles como esquina en la construcción de los agregados supramoleculares. Dichas esqui-

nas son estructuralmente más sencillas que los complejos de hidrazonas, por lo que podrían simplificar el proceso de autoensamblaje, caso de que se presentaran dificultades. Además, los complejos carbeno presentan actividad antitumoral *per sé* y podrían añadir un efecto sinérgico a los metalociclos para formar metalofármacos que combinen diferentes tipos de interacción con el ADN, enlazándose al ADN de doble hélice (en analogía con el cisplatino) o estabilizando el ADN G-quadruplex (en analogía con el cuadrado de Fujita).

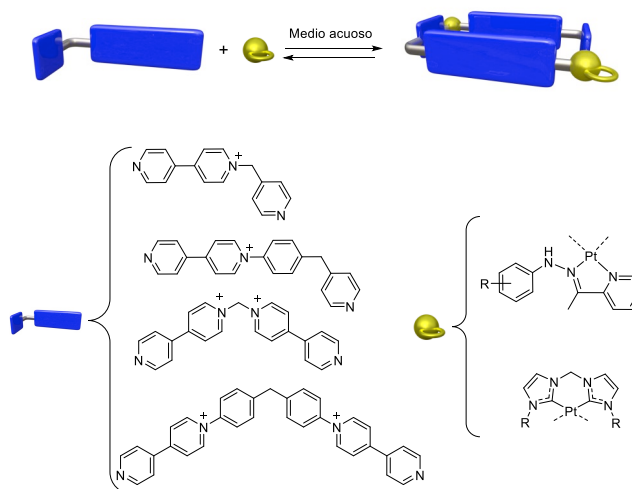


Figura 6. Esquema general del autoensamblaje dirigido por centros metálicos derivados de hidrazonas y carbenos *N*-heterocíclicos.

- (1) Stewart, B. W.; Wild, C. P. *World Cancer Report 2014*; 2014.
- (2) Mjos, K. D.; Orvig, C. *Chem. Rev.* **2014**, *114* (8), 4540–4563.
- (3) Dyson, P. J.; Sava, G. *Dalt. Trans.* **2006**, No. 16, 1929–1933.
- (4) Rosenberg, B.; Van Camp, L.; Trosko, J. E.; Mansour, V. H. *Nature* **1969**, *222*, 385–386.
- (5) Sigel, H. In *Metal Ions in Biological Systems*; Press, C., Ed.; 2004.
- (6) Hofmann, J.; Heinisch, G.; Easmon, J.; Fiebig, H. H. Hidrazonas heterocíclicas como principios activos contra el cáncer. 2 249 444, 2006.
- (7) Easmon, J.; Puerstinger, G.; Roth, T.; Fiebig, H. H.; Jenny, M.; Jaeger, W.; Heinisch, G.; Hofmann, J. *Int. J. Cancer* **2001**, *94*, 89–96.
- (8) Castiñeiras, A.; García-Santos, I.; Saa, M. *Zeitschrift für Anorg. und Allg. Chemie* **2008**, *634* (12–13), 2281–2290.
- (9) Quiroga, A. G.; Ranninger, C. N. *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 119–133.
- (10) Abu-Surrah, A. S.; Abu Safieh, K. a; Ahmad, I. M.; Abdalla, M. Y.; Ayoub, M. T.; Qaroush, A. K.; Abu-Mahtheieh, A. M. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45* (2), 471–475.
- (11) Megger, D. A.; Rosowski, K.; Radunsky, C.; Kösters, J.; Siteka, B.; Müller, J. *Dalt. Trans.* **2017**, *46*, 4759–4767.
- (12) Asif, M. *Int. J. Adv. Chem.* **2014**, *2* (2), 85–103.
- (13) Rollas, S.; Küçükgülzel, Ş. G. *Molecules* **2007**, *12* (8), 1910–1939.
- (14) Visbal, G.; Marchán, E.; Maldonado, A.; Simoni, Z.; Navarro, M. *J. Inorg. Biochem.* **2008**, *102* (3), 547–554.
- (15) Tahghighi, A. *J. Organomet. Chem* **2014**, *770*, 51–60.
- (16) Bekhit, A. a; El-Sayed, O. a; Al-Allaf, T. a K.; Aboul-Enein, H. Y.; Kunhi, M.; Pulicat, S. M.; Al-Hussain, K.; Al-Khodairy, F.; Arif, J. *Eur. J. Med. Chem.* **2004**, *39* (6), 499–505.
- (17) Uesugi, H.; Tsukuda, T.; Takao, K.; Tsubomura, T. *Dalt. Trans.* **2013**, *42* (20), 7396–7403.
- (18) Unger, Y.; Zeller, A.; Taige, M. a; Strassner, T. *Dalt. Trans.* **2009**, 4786–4794.
- (19) Winkel, R. W.; Dubinina, G. G.; Abboud, K. A.; Schanze, K. S. *Dalt. Trans.* **2014**, *43*, 17712–17720.
- (20) Liu, W.; Gust, R. *Coord. Chem. Rev.* **2016**, *329*, 191–213.
- (21) Chekkat, N.; Dahm, G.; Chardon, E.; Wantz, M.; Sitz, J.; Decossas, M.; Lambert, O.; Frisch, B.; Rubbiani, R.; Gasser, G.; Guichard, G.; Fournel, S.; Bellemin-Laponnaz, S. *Bioconjug. Chem.* **2016**, *27* (8), 1942–1948.
- (22) Cook, T. R.; Vajpayee, V.; Lee, M. H.; Stang, P. J.; Chi, K.-W. *Acc. Chem. Res.* **2013**, *46* (11), 2464–2474.
- (23) Kieltyka, R.; Englebienne, P.; Fakhoury, J.; Autexier, C.; Moitessier, N.; Sleiman, H. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130* (31), 10040–10041.
- (24) Fujita, M.; Yazaki, J.; Ogura, K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112* (14), 5645–5647.
- (25) Balasubramanian, S.; Hurley, L. H.; Neidle, S. *Nat. Rev.* **2011**, *10*, 261–275.
- (26) Cao, Q.; Li, Y.; Freisinger, E.; Qin, P.; Sigel, R.; Mao, Z.-W. *Inorg. Chem. Front.* **2017**, *4*, 10–32.
- (27) Grishagin, I. V.; Pollock, J. B.; Kushal, S.; Cook, T. R.; Stang, P. J.; Olenyuk, B. Z. *PNAS* **2014**, *111* (52), 18448–18453.
- (28) Domarco, O.; Lötsch, D.; Schreiber, J.; Dinhof, C.; Van Schoonhoven, S.; García, M. D.; Peinador, C.; Keppler, B. K.; Berger, W.; Terenzi, A. *Dalt. Trans. An Int. J. Inorg. Chem.* **2017**, *46* (2), 329–332.

1. INTRODUCCIÓN I: COMPUESTOS DE COORDINACIÓN Y ORGANOMETÁLICOS DERIVADOS DE LIGANDOS HIDRAZONA.

1.1. LIGANDOS HIDRAZONA.

Las hidrazonas y sus derivados constituyen una clase de compuestos muy versátil en química orgánica. Son fácilmente sintetizadas por condensación de las correspondientes hidrazinas con aldehídos o cetonas¹ y tienen como fórmula general $R_1R_2C=N-NR_3R_4$. Pueden dividirse en dos clases: hidrazonas y azinas, siendo las primeras objeto de estudio en esta tesis.

Es importante mencionar que los derivados de tipo acilhidrazona, azinas, o tiosemicarbazonas, por ejemplo, no las consideramos hidrazonas en este trabajo, ya que aunque contienen una unidad hidrazona, son grupos funcionales distintos.

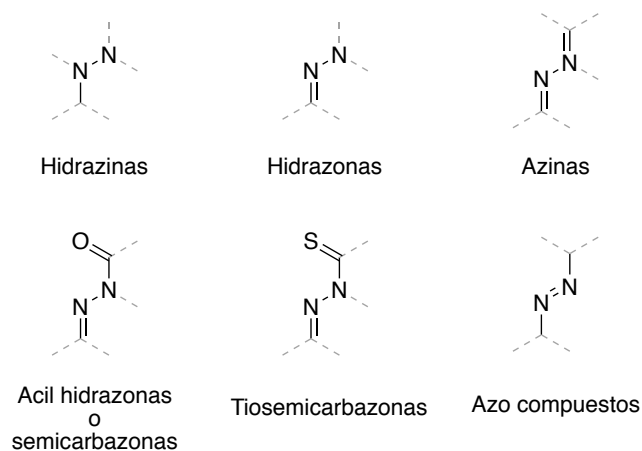


Figura 1. Diferentes grupos funcionales que contienen dos átomos de nitrógeno contiguos.

Cuando actúan como ligandos las hidrazonas son potencialmente polidentados *per sé* debido a la presencia de dos átomos de nitrógeno dadores en su estructura, los cuales tienen una naturaleza electrónica distinta y, por lo tanto, distinta capacidad coordinativa. En un principio las hidrazonas podrán coordinarse a un átomo metálico a través de uno de sus dos átomos de nitrógeno, actuando como monodentados, pero también pueden coordinarse a través de los dos átomos de nitrógeno actuando como bidentados [N, N] puente. Sin embargo, dependiendo del resto de sustituyentes presentes en la estructura, las posibilidades coordinativas pueden ser mayores.

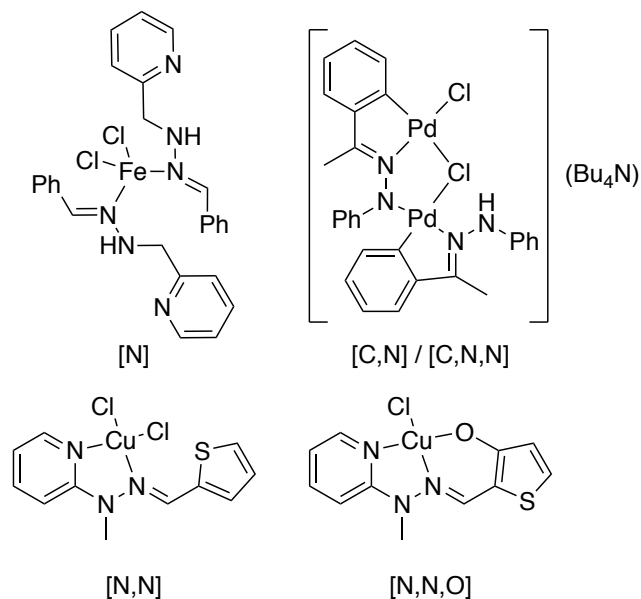


Figura 2. Ejemplos de hidrazonas actuando como ligandos monodentados a través del nitrógeno $C=N^2$, bidentado/tridentado CN/CNN^3 , NN y NNO^4 .

Debido a la presencia del doble enlace $C=N$, los ligandos hidrazona pueden tener isomería E/Z, y cuando se coordinan a un centro metálico, formando un anillo quelato a través del nitrógeno $C=N$ y otro heteroátomo (o carbono metalado) se pueden generar dos especies: endo o exo en el caso de que incluya o no, respectivamente, el doble enlace imínico en el anillo quelato.

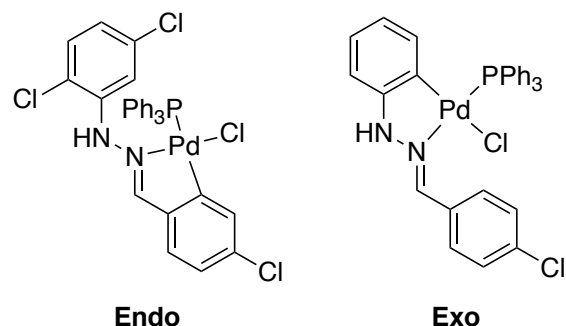


Figura 3. Ejemplo de ciclometalados endo y exo⁵.

Las hidrazonas y sus derivados han visto incrementado el interés por su estudio en los últimos años debido a que presentan importantes aplicaciones en campos como la química médica (don

de se utilizan para la síntesis de fármacos o como moléculas activas), para la síntesis de compuestos heterocíclicos, como ligandos para la preparación de complejos metálicos o como reactivos en organocatálisis, entre otros usos.

Desde el punto de vista de las aplicaciones médicas, las hidrazonas constituyen una familia de compuestos con aplicación en el desarrollo de nuevos fármacos debido a que están presentes en numerosos compuestos bioactivos, siendo además de gran interés por sus diversas aplicaciones biológicas como compuestos antimicrobiales, antivíricos, antimaláricos, antitumorales, anti-convulsionantes o antioxidantes, entre otras, tal y como se refleja en el review de Mohammad Asif⁶, el de Sevim *et al.*⁷ o el de Singh *et al.*⁸ Es de subrayar la gran cantidad de ejemplos que muestran la actividad de las hidrazonas frente al virus del VIH⁹.

Entre las mencionadas aplicaciones cabe destacar la actividad antitumoral que muestran algunos derivados de hidrazona. Se cree que dicha actividad puede estar relacionada con la afinidad que presentan estos ligandos a la hora de quelatar eficientemente al hierro, lo que impide la proliferación de las células cancerosas¹⁰. Como ejemplo, destacan los derivados de isonicotinoil hidrazonas y sus complejos de hierro¹¹⁻¹³. Estos compuestos han mostrado potencialidad como agentes anti-proliferativos para el tratamiento del cáncer.

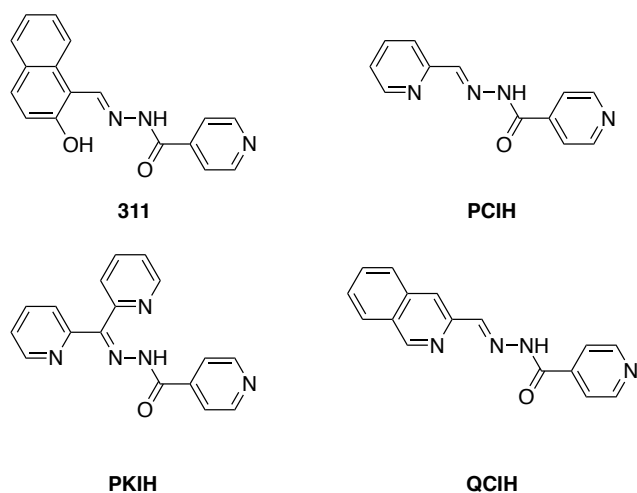


Figura 4. Algunos ejemplos de derivados de hidrazonas quelatantes de hierro con actividad antiproliferativa¹¹.

En el campo de la Química Analítica se han utilizado derivados de hidrazona en la detección selectiva de diversos átomos metálicos^{1, 14}.

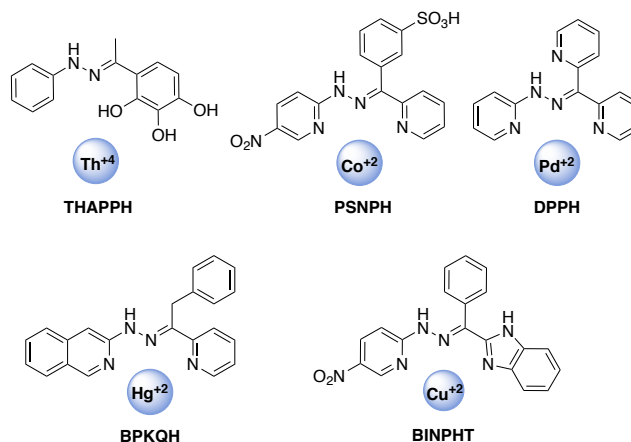


Figura 5. Diferentes hidrazonas utilizadas para la detección selectiva de metales: THAPPH¹⁵, PSNPH¹⁶, DPPH¹⁷, BPKQH¹⁸, BINPHT¹⁹.

En síntesis orgánica los compuestos de tipo hidrazona participan en múltiples reacciones. Entre estas cabe destacar dos ejemplos clásicos donde intervienen: la reducción de Wolf-Kischner²⁰, que permite la reducción de cetonas o aldehídos a alcanos a través de la formación de hidrazonas, y la reacción de Vilsmeier-Haack²¹, mediante la cual, cuando se realiza sobre hidrazonas, permite preparar formilpirazoles²², los cuales pueden ser posteriormente utilizados para hacer análogos de porfirina de gran interés²³:

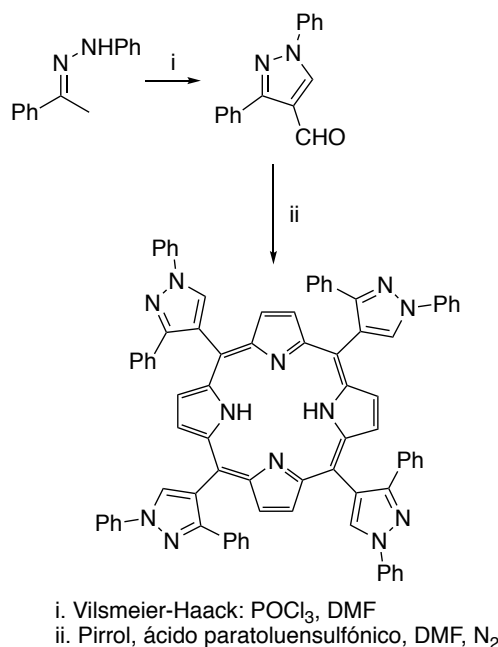


Figura 6. Síntesis de un derivado de porfirina a partir de una hidrazona.

Recientemente se ha comenzado a estudiar la posibilidad de que las hidrazonas puedan utilizarse para almacenar información a escala molecular. Este proceso se puede producir por dos mecanismos, uno físico, basado en el hecho de que el doble enlace C=N de las hidrazonas puede presentar isomería E/Z fotoinducida, la cual puede revertirse por calentamiento. Este tipo de comportamiento se puede aprovechar para el almacenaje de información en nanodispositivos ya que la isomería E/Z de las moléculas podrían asociarse a una señal binaria 0/1. Por otro lado, las hidrazonas pueden experimentar el intercambio de hidrazinas mediante un proceso químico, lo que también pueden utilizarse para almacenar información, en este caso a largo plazo. La coordinación a un átomo metálico bloquea tanto la conformación como el intercambio de hidrazina. En el siguiente ejemplo, puede verse como el isómero E de un ligando hidrazona se comporta de modo diferente frente a múltiples estímulos³³:

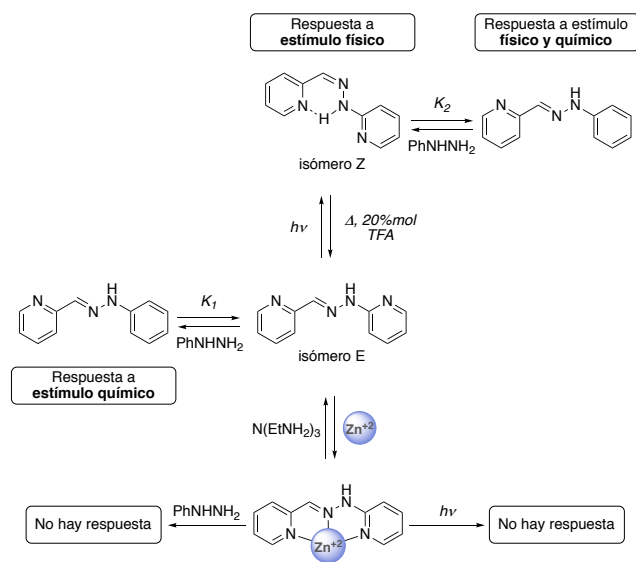


Figura 10. Diferentes procesos involucrados en el sistema de triple respuesta dinámica a estímulos físicos (calor o luz) y químicos (aminas, hidrazinas e ión metálico).

1.2. COMPUESTOS DE COORDINACIÓN Y ORGANOMETÁLICOS DERIVADOS DE LIGANDOS HIDRAZONA.

Una parte del presente trabajo de investigación se ha centrado en el estudio de la síntesis y reactividad de compuestos de coordinación y organometálicos de ligandos hidrazona con platino, en con-

creto fenilhidrazonas derivadas de piridina y piridacina.

1.2.1. Compuestos de coordinación derivados de ligandos hidrazona.

La química de coordinación de los metales de transición con ligandos de la familia de las hidrazinas ha sido objeto de interés debido a los diferentes modos de enlace que pueden mostrar dichos ligandos dependiendo de numerosos factores como son la riqueza electrónica del centro metálico, la naturaleza del ligando y su sustitución, o las condiciones de reacción, entre otros.

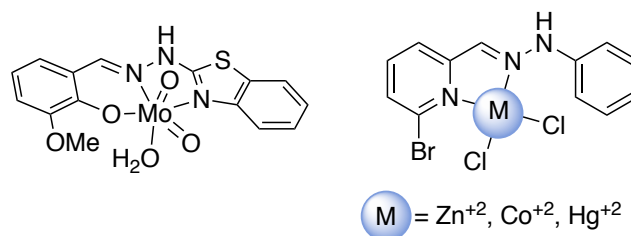


Figura 11. Ejemplos de complejos de hidrazona^{34, 35}.

Es importante tener en cuenta que cuando en esta tesis nos referimos a compuestos de coordinación con ligandos hidrazona, nos referimos a compuestos donde el grupo hidrazona está enlazado al átomo metálico al menos a través de alguno de los átomos dadores de nitrógeno, y no como en el siguiente ejemplo³⁶:

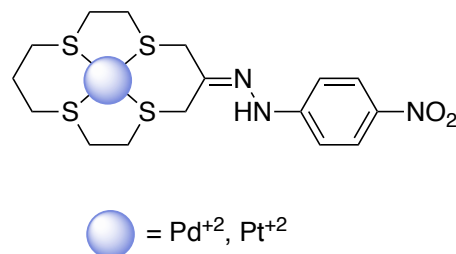


Figura 12. Ejemplo de complejo derivado de un ligando con un grupo hidrazona que no participa en la coordinación al átomo metálico.

Como ya se comentó en el apartado 1.1.1, los ligandos hidrazona pueden unirse de múltiples maneras al centro metálico, no sólo a través de cualquiera de sus nitrógenos, sino también de otros grupos dadores que estén presentes en la molécula (ver **Figuras 2, 3, 11 y 13-26**). En la bibliografía es posible encontrar numerosos ejemplos de complejos de ligandos hidrazona de

diferentes metales, donde dichos ligandos pueden actuar con distinta denticidad. Las condiciones de reacción, así como los agentes metalantes, tal y como veremos más adelante, condicionan en muchos casos la obtención de distintas especies en las que el ligando puede actuar con distinta denticidad.

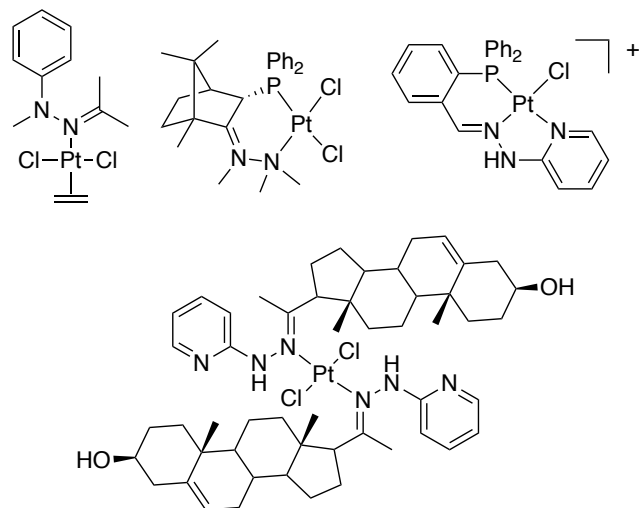


Figura 13. Complejos de Pt(II) con hidrazonas con distinta denticidad [N]^{37, 38}, [P,N]³⁹ y [P, N, N]⁴⁰.

Los complejos de coordinación derivados de ligandos hidrazona han sido y son objeto de interés por la comunidad científica debido, en gran parte a sus aplicaciones. En artículo de revisión de Shadokfa *et al.*⁴¹ pueden encontrarse muchos ejemplos de complejos de hidrazonas de distintos metales con interesantes aplicaciones biológicas, farmacéuticas, analíticas, catalíticas o en el campo de la industria. En la figura siguiente se muestran ejemplos de algunos derivados que presentan interesantes actividades biológicas, entre las que destacan antitumoral, antimicrobial, atimicobacterial, antimalarial o antivírica.

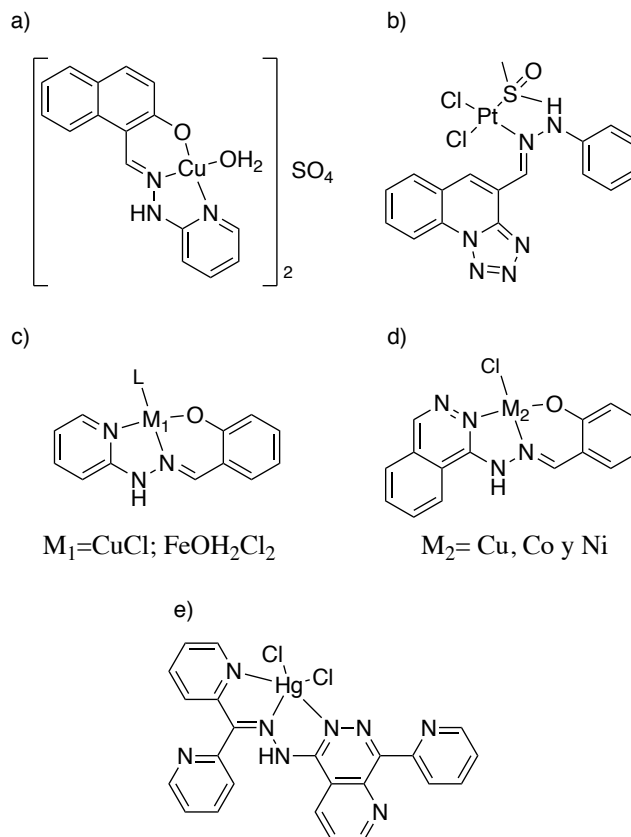


Figura 14. Ejemplos de complejos de hidrazonas de diferentes metales. Complejos a)⁴² y b)⁴³ con actividad antitumoral; c) antibacterial²; d) antimicrobial⁴⁴ y e) antivírica⁴⁵

1.2.2. Compuestos organometálicos derivados de ligandos hidrazona.

Los compuestos organometálicos se pueden considerar compuestos de coordinación en los cuales hay al menos un enlace directo metal-carbono ($M^{\delta+}-C^{\delta-}$), pero, debido a sus particulares propiedades y aplicaciones se estudian de forma separada. Una de las principales diferencias con los compuestos de coordinación clásicos es el tipo de enlace M-C, el cual puede ser de naturaleza únicamente σ , en alquilos, o con contribución π , como en carbenos, olefinas, alilos, arenos... Un caso particular de compuestos organometálicos son los compuestos ciclometalados, donde el átomo central, se enlaza al ligando a través de un enlace covalente dativo con un heteroátomo y un enlace σ con un átomo de carbono dando lugar a un anillo quelato. Este enlace tipo σ M-C es el que diferencia los compuestos ciclometalados de los quelatos inorgánicos, donde los ligandos están unidos al metal mediante enlaces de coordinación y de los metalociclos, donde existe más de un enlace σ metal carbono.

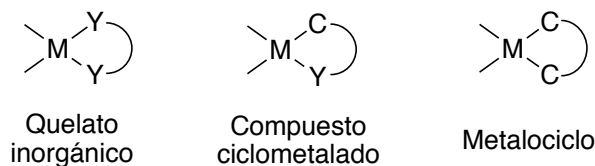


Figura 15. Diferencia entre quelato, ciclometalado y metalociclo, donde *M* es el metal e *Y* el heteroátomo.

En la bibliografía abundan los ejemplos de sistemas ciclometalados derivados de hidrazonas con Pd (II) como los sintetizados anteriormente por nuestro grupo de investigación⁴⁶⁻⁴⁸ o por otros grupos de investigación⁴⁹⁻⁵³.

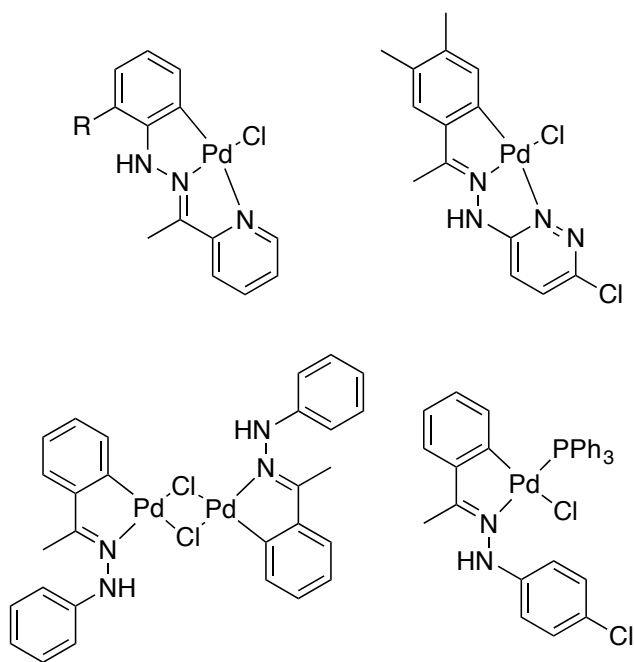


Figura 16. Ejemplos de ciclometalados de Pd(II) derivados de hidrazonas preparados con anterioridad por el grupo de investigación (arriba) y otras descritas por otros autores (abajo).

Destacan los trabajos de García-Herbosa *et al.* por la similitud con nuestros sistemas^{54, 55} y porque en ellos estudian a fondo este tipo de compuestos. Por ejemplo, exploran las múltiples denticidades posibles de las hidrazonas, la isomería del enlace C=N⁵⁶ en ciclometalados de Pd(II) derivados de hidrazonas y también de hidrazonatos³, así como la formación intramolecular de enlaces C-N a partir de estos ciclometalados (ver **Figura 27**)⁵⁷, lo que pone de manifiesto la importancia del estudio de este tipo de sistemas ya que pueden ser precursores de numerosos derivados a través de reacciones de acoplamiento, reducciones, etc.

Aunque los derivados de paladio son los más abundantes, también es posible encontrar ciclometalados de hidrazonas, de diferentes metales tales como, Ru⁵⁸, Hg^{59, 60}, Ir^{61, 62} o Mn⁶³.

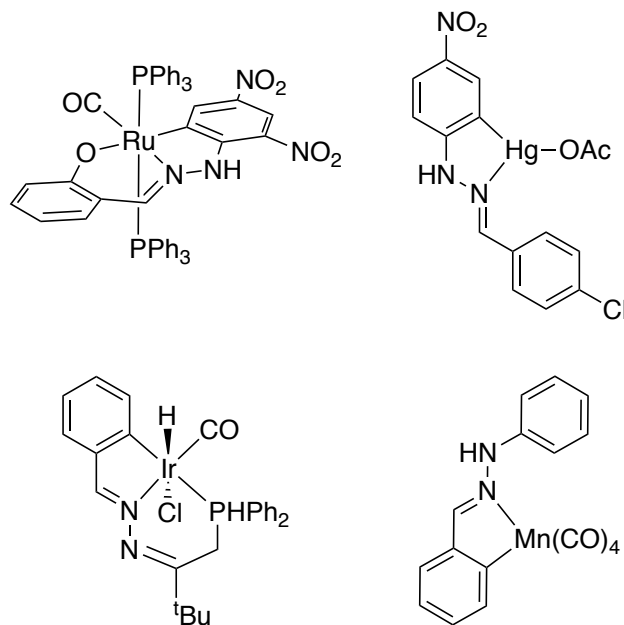


Figura 17. Ejemplos de ciclometalados derivados de ligandos hidrazonas con distintos metales.

Los complejos ciclometalados de Pd(II) tienen numerosas aplicaciones entre las cuales cabe destacar su uso en la síntesis de nuevos compuestos orgánicos⁵⁷ u organometálicos, especies mesogénicas⁶⁴, catalíticas⁶⁵, luminiscentes⁶⁶⁻⁶⁹ o su uso como compuestos antitumorales⁷⁰. A pesar de haber sido poco exploradas, se espera que los compuestos derivados de hidrazonas puedan tener similares aplicaciones.

Cabe destacar que al inicio de este trabajo no existía ningún precedente de compuestos ciclometalados de Pt (II) derivados de ligandos hidrazona, de modo que se abrió ante nosotros una posible vía de investigación. Durante el desarrollo de la tesis surgieron algunos ejemplos, aunque poco numerosos, de compuestos de coordinación de platino derivados de ligandos fenilhidrazona, análogos a los nuestros, como los que describen Tim Kluge *et al*⁷¹.

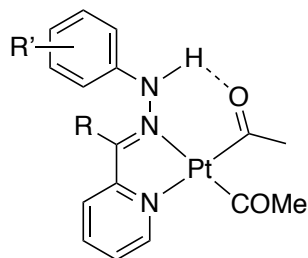


Figura 18. Ejemplos de hidrazonas de Pt(II). R/R' = H/Ph, Me/Ph, Ph/Ph, H/C₆H₄-p-F, Me/C₆H₄-p-F o H/C₆F₅.

Aunque sí existen especies ciclometaladas de Pt (II) derivadas de ligandos similares a las hidrazonas como son las azinas^{62, 72, 73}, tiosemicarbazonas^{74–76}, azo compuestos^{77–79} o acilhidrazonas^{80, 81}, hasta la fecha actual no se han registrado ejemplos de especies ciclometaladas derivadas e ligandos hidrazonas con platino.

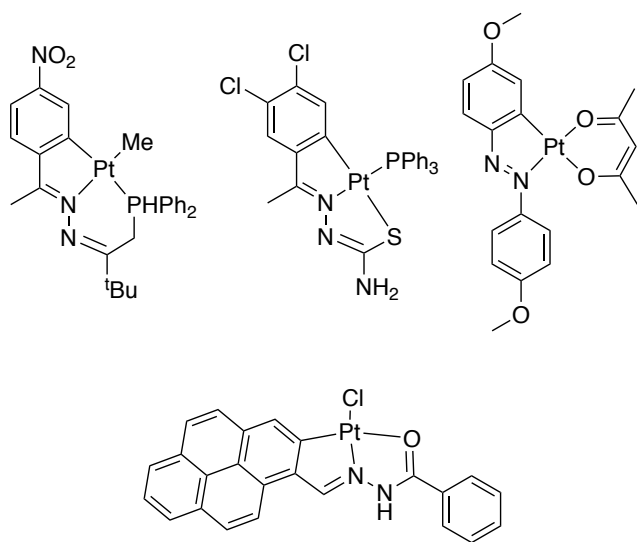


Figura 19. Ejemplos de ciclometalados de Pt (II) con ligandos azina⁶², tiosemicarbazona⁷⁶, azo compuestos⁷⁷ y acilhidrazonas⁸¹.

1.2.3. Síntesis y reactividad de compuestos de Pt(II) derivados de ligandos hidrazona.

La síntesis de los complejos de Pt derivados de ligandos hidrazona requiere, condiciones de temperatura relativamente suaves y una sal de Pt adecuada como puede ser el K₂PtCl₄⁸², Pt(BnCN)₂Cl₂⁷¹, Pt(COD)Cl₂³⁹, entre otras.

Para el caso de las especies ciclometaladas de Pt (II) derivados de hidrazonas podemos extrapolar las condiciones de reacción de otros análogos de hidrazonas. En general se utilizan medios de reacción que permitan la disolución de las sales de Pt: próticos cuando se emplean sales inorgánicas como K₂PtCl₄ o PtCl₂ u otros más apolares cuando se utilizan sales más "orgánicas" como

Pt(COD)Cl₂, Pt(BnCN)₂Cl₂ o PtMe₂(COD), por ejemplo. Habitualmente es necesario utilizar temperaturas un poco más elevadas para la formación del enlace C-Pt que los análogos de paladio, debido a la mayor inercia del platino. En algunas ocasiones, para facilitar el proceso de activación del enlace C-H puede ser necesario la adición de una base.

Como se mencionó anteriormente, las condiciones de reacción y la elección de una sal metálica adecuada puede condicionar el producto final. El siguiente ejemplo ilustra esto a la perfección para el caso de un ligando tiosemicarbazona, en donde se observa que es posible obtener un compuesto de coordinación o un ciclometalado de Pt (II) utilizando condiciones de reacción distintas. Además, muestra que la formación de especies ciclometaladas, suele requerir la presencia de una base o condiciones más enérgicas comparado con la obtención de análogos de coordinación:

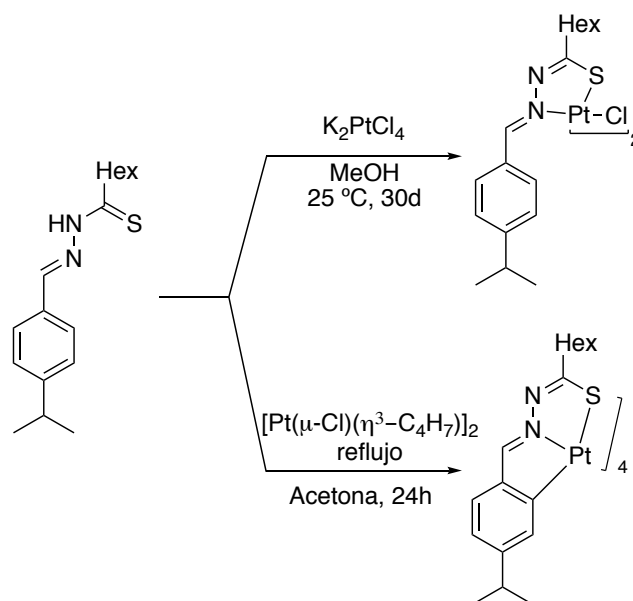


Figura 20. Esquema de reacción donde se muestran las condiciones de reacción necesarias para obtener un complejo o un ciclometalado de Pt(II) derivado de un ligando tiosemicarbazona⁸².

En términos generales, la reactividad de los complejos derivados de hidrazonas puede dividirse en dos tipos: la reactividad que afecta al ligando hidrazona o la que afecta a los coligandos. Ejemplos de reactividad específica de los ligandos hidrazona, como se comentó anteriormente, puede ser la desprotonación del grupo N-H (dando lugar a la formación de hidrazonatos), fotoisome-

rización del enlace C=N, y otras reacciones orgánicas como reducción a hidracina^{83, 84}, la dimerización⁸⁵, alquilación del NH⁸⁶, etc.

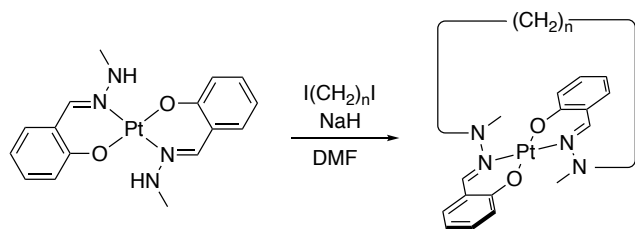


Figura 21. Reacción de alquilación del NH de un ligando hidrazona en un complejo de Pt (II).

Es posible encontrar en la bibliografía otras reacciones más complejas que afectan al ligando hidrazona, como las que describen Kobayashi *et al.*⁸⁷ donde complejos de Pt derivados de hidrazona experimentan simultáneamente reacciones de oxidación y dimerización fotoinducidamente (**Figura 22**) u otras donde se forman ensamblados a través de reacciones de transferencia de protón⁸⁸ (**Figura 23**).

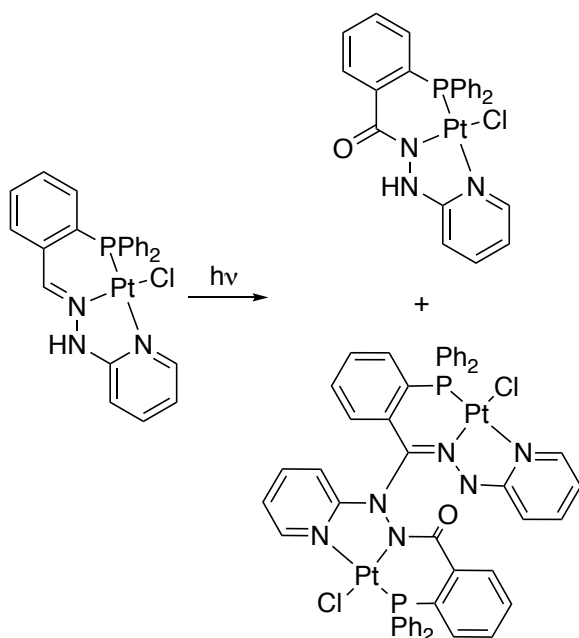


Figura 22. Ejemplos de reacciones de dimerización y oxidación fotoinducidas en complejos de hidrazonas de Pt.

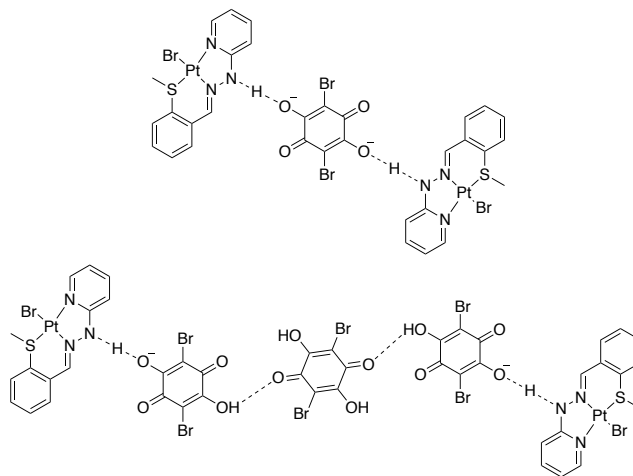


Figura 23. Representación de complejos de hidrazona y sus ensamblados por transferencia de protón

En el caso de las especies ciclometaladas de fenilhidrazonas, es conocido que sufren hidrólisis ácida⁸⁹. Durante este proceso, se rompe el enlace σ M-C y otros enlaces de coordinación con la hidrazona, a la vez que se coordinan coligandos agua al paladio, pudiendo continuar el proceso hasta la rotura del ligando tal y como describe el siguiente mecanismo⁹⁰:

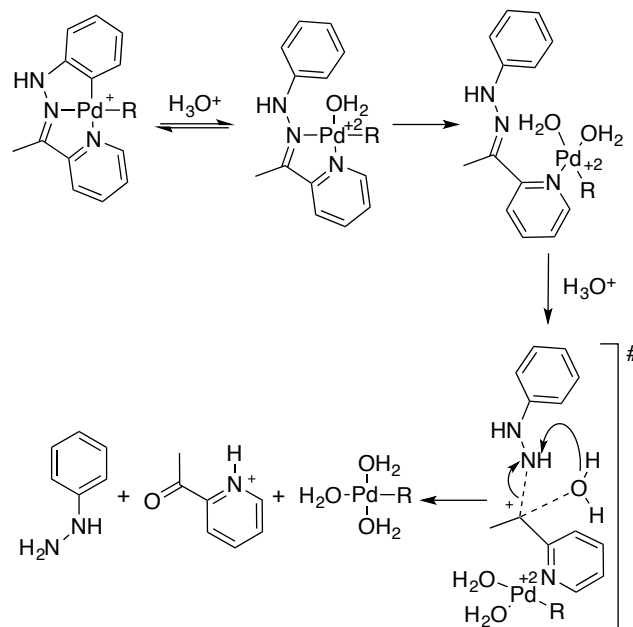


Figura 24. Hidrólisis ácida de un ciclometalado de Pd (II) derivado de una hidrazona.

En cuanto a la reactividad de los coligandos, no hay precedentes bibliográficos descritos para ciclometalados con platino, pero podemos extrapolar la reactividad de sus análogos de Pd, o deducirla de compuestos similares como ciclometalados de ligandos parecidos u otros complejos de hidrazonas. De este modo, se espera que puedan

sufrir múltiples reacciones de intercambio de ligandos, ya sean sencillos como con ligandos fosfina^{53, 80}, piridina⁹¹ o carbeno^{92, 93}, u otros más complejos⁹⁴.

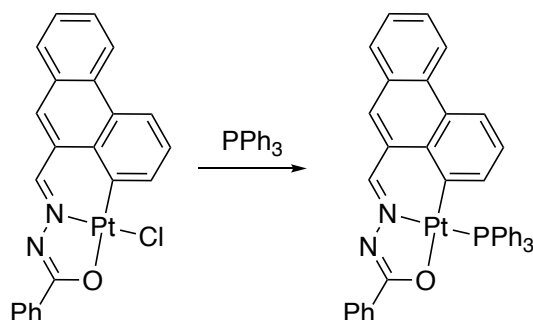


Figura 25. Reacción de intercambio de ligando en un ciclometalado de Pt(II) derivado de un ligando acilhidrazona⁸⁰.

Los complejos de Pt(II) también pueden experimentar reacciones de adición oxidante^{62, 79}.

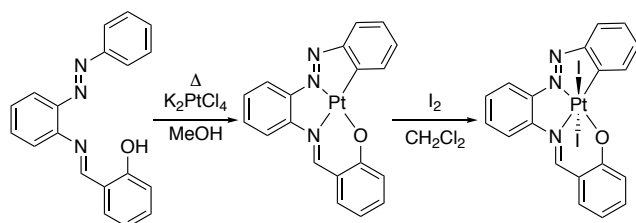


Figura 26. Síntesis de un ciclometalado de Pt(II) derivado de un ligando azo/imina y posterior reactividad frente la adición oxidante de I_2 dando lugar a un ciclometalado de Pt(IV)⁷⁹.

Anteriormente ya se comentó que los ciclometalados pueden utilizarse en la síntesis de nuevas moléculas orgánicas mediante reacciones inter o intramoleculares de los ligandos, ya que la unión del metal al ligando permite activar carbonos que antes no estaban en condiciones de reaccionar. En el siguiente ejemplo, la activación del enlace C-H a través de la formación del ciclometalado de Pd, permite la formación de un ciclo fusionado al anillo fenílico, ya sea por inserción de un enlace CO o por la formación intramolecular de un enlace CN⁵⁷:

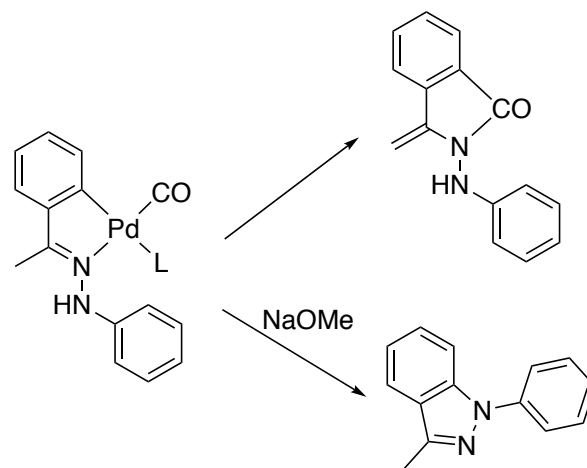


Figura 27. Reactividad de un ciclometalado de Pd(II) derivado de hidrazona donde se pueden formar dos heterociclos distintos a través de dos rutas de reacción distintas, la primera de ellas espontánea y la otra necesita la adición de una base⁵⁷.

- (1) Singh, R. B.; Jain, P. *Talanta* **1982**, 29, 77–84.
- (2) Sandbhor, U.; Padhye, S.; Billington, D.; Rathbone, D.; Franzblau, S.; Anson, C. E.; Powell, A. K. *J. Inorg. Biochem.* **2002**, 90, 127–136.
- (3) Cuevas, V.; García-Herbosa, G.; García-Granada, S.; Carbayo, A.; Miguel, D. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2001**, 2361–2363.
- (4) Radunsky, C.; Kösters, J.; Letzel, M. C.; Yogendra, S.; Schwickert, C.; Manck, S.; Sarkar, B.; Pöttgen, R.; Weigand, J. J.; Neugebauer, J.; Müller, J. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2015**, 2015 (24), 4006–4012.
- (5) Granell, J.; Moragas, R.; Sales, J.; Font-Bardía, M.; Solans, X. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1993**, No. 8, 1237–1244.
- (6) Asif, M. *Int. J. Adv. Chem.* **2014**, 2 (2), 85–103.
- (7) Rollas, S.; Küçükgül, Ş. G. *Molecules* **2007**, 12 (8), 1910–1939.
- (8) Singh, M.; Raghav, N. *Int. J. Pharm. Sci.* **2011**, 3 (4), 26–32.
- (9) Singh, S.; Sarma, B.; Siddiqi, N. J. *European J. Biomed. Pharm. Sci.* **2016**, 3 (4), 454–458.
- (10) Richardson, D. R.; Baker, E. *Biochim. Biophys. Acta* **1990**, 1053, 1–12.
- (11) Becker, E. M.; Lovejoy, D. B.; Greer, J. M.; Watts, R.; Richardson, D. R. *Br. J. Pharmacol.* **2003**, 138, 829–830.
- (12) Bernhardt, P. V.; Caldwell, L. M.; Chaston, T. B.; Chin, P.; Richardson, D. R. *J. Biol. Inorg. Chem.* **2003**, 8, 866–880.
- (13) Yuan, J.; Lovejoy, D. B.; Richardson, D. R. *Blood* **2004**, 104 (5), 1450–1459.
- (14) Suvarapu, L. N.; Seo, Y. K.; Baek, S. O.; Ammireddy, V. R. *E-Journal Chem.* **2012**, 9 (3), 1288–1304.
- (15) P.V., C.; B., P.; Y., S. R.; K., J. R.; G.N., R.; D., V. R. R.; A., V. *Res. J. Chem. Environ.* **2011**, 15 (2), 1–7.
- (16) Ishii, H.; Odashima, T.; Kawamonzon, Y. *Anal. Chim. Acta* **1991**, 244, 223–229.
- (17) Stratis, J. A.; Anthemidis, A. N.; Vasilikiotis, G. S. *Analyst* **1984**, 109, 373–376.
- (18) Medinilla, J.; Ales, F.; Sánchez, F. G. *Talanta* **1986**, 33 (4), 329–334.
- (19) Park, C.; Kim, H.-S.; Cha, K.-W. *Bull. Korean Chem. Soc.* **1999**, 20 (3), 352–354.
- (20) Ludwig, W. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1912**, 394 (1), 86–108.
- (21) Erlangen, U. *Eur. J. Inorg. Chem.* **1927**, 60 (1), 119–122.
- (22) Singh, K.; Ralhan, S.; Sharma, P. K.; Dhawan, S. N. *J. Chem. Res.* **2005**, No. 5, 316–318.
- (23) Fadda, A. A.; El-Mekawy, R. E.; El-Shafei, A. I. *J.Porphyrins and Phtalocyanines* **2015**, 19, 1–16.
- (24) Kobayashi, S.; Mori, Y.; Fossey, J. S.; Salter, M. M. *Chem. Rev.* **2011**, 111 (4), 2626–2704.
- (25) Robinson, B. *Chem. Rev.* **1963**, 63, 373–401.
- (26) Liu, W.; Hong, X.; Xu, B. *Synthesis (Stuttg)*. **2013**, 45 (15), 2137–2149.
- (27) Chuang, S. C.; Gandeepan, P.; Cheng, C. H. *Org. Lett.* **2013**, 15 (22), 5750–5753.
- (28) Tan, K. L.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2007**, 46 (8), 1315–1317.
- (29) Cravotto, G.; Demartin, F.; Palmisano, G.; Penoni, A.; Radice, T.; Tollari, S. *J. Organomet. Chem.* **2005**, 690, 2017–2026.
- (30) Barboiu, M.; Stadler, A. M.; Lehn, J. M. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2016**, 4130–4154.
- (31) Schmitt, J. L.; Stadler, A. M.; Kyritsakas, N.; Lehn, J. M. *Helv. Chim. Acta* **2003**, 86

- (5), 1598–1624.
- (32) Hutchinson, D. J.; Cameron, S. A.; Hanton, L. R.; Moratti, S. C. *Inorg. Chem.* **2012**, *51* (9), 5070–5081.
- (33) Chaur, M. N.; Collado, D.; Lehn, J. M. *Chem. - A Eur. J.* **2011**, *17* (1), 248–258.
- (34) Ghorbanloo, M.; Bikas, R.; Mafiecki, G. *Inorg. Chim. Acta* **2016**, *445*, 8–16.
- (35) Romero, E. L.; D'Vries, R. F.; Zuluaga, F.; Chaur, M. N. *J. Braz. Chem. Soc.* **2015**, *26* (6), 1265–1273.
- (36) Sutton, L. R.; Blake, A. J.; Li, W.-S.; Schröder, M. *J. Chem. Soc. Dalt. Trans.* **1998**, 279–284.
- (37) Pahor, N. C.; Calligaris, M.; Delise, P.; Randaccio, L. *Inorg. Chim. Acta* **1976**, *19*.
- (38) Visbal, G.; Marchán, E.; Maldonado, A.; Simoni, Z.; Navarro, M. *J. Inorg. Biochem.* **2008**, *102* (3), 547–554.
- (39) Perera, S. D.; Shaw, B. L.; Thornton-Pett, M. *J. Chem. Soc., Dalt. Trans.* **1992**, No. 6, 999–1004.
- (40) Chang, M.; Horiki, H.; Nakajima, K.; Kobayashi, A.; Chang, H.-C.; Kato, M.; 1Division. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2010**, *83* (8), 905–910.
- (41) Shakdofa, M. M. E.; Shtaiwi, M. H.; Morsy, N. *Main Gr. Chem.* **2014**, *13*, 187–218.
- (42) Mukherjee, S.; Chowdhury, S.; Ghorai, A.; Ghosh, U.; Stoeckli-Evans, H. *Polyhedron* **2013**, *51*, 228–234.
- (43) Bekhit, A. a; El-Sayed, O. a; Al-Allaf, T. a K.; Aboul-Enein, H. Y.; Kunhi, M.; Pulicat, S. M.; Al-Hussain, K.; Al-Khodairy, F.; Arif, J. *Eur. J. Med. Chem.* **2004**, *39* (6), 499–505.
- (44) El-Sherif, A. A.; Shoukry, M. M.; Abd-Elgawad, M. M. A. *Spectrochim. Acta Part A Mol. Biomol. Spectrosc.* **2012**, *98*, 307–321.
- (45) Kogan, V. A.; Levchenkov, S. I.; Popov, L. D.; Shcherbakov, I. A. *Russ. J. Gen. Chem.* **2010**, *79* (12), 2767–2775.
- (46) Fernández, A.; Vázquez-García, D.; Fernández, J. J.; López-Torres, M.; Suárez, A.; Vila, J. M. *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690* (16), 3669–3679.
- (47) Vila, M.; Pereira, T.; Ortigueira, J. M.; Amoedo, A.; Fernández, A.; Alberdi, G.; López-Torres, M. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *663*, 239–248.
- (48) Fernández, J. J.; Fernández, A.; López-Torres, M.; Vázquez-García, D.; Rodríguez, A.; Varela, A.; Vila, J. M. *J. Organomet. Chem.* **2009**, *694* (14), 2234–2245.
- (49) Espinet, P.; Alonso, M. Y.; García-Herbosa, G.; Ramos, J. M.; Jeannin, Y.; Philoche-Levisalles, M. *Inorg. Chem.* **1992**, *31*, 2501–2507.
- (50) Espinet, P.; Garcia, G.; Herrero, F. J.; Jeannin, Y.; Philoche-Levisalles, M. *Inorg. Chem.* **1989**, *28*, 4207–4211.
- (51) Granell, J.; Moragas, R.; Sales, J. J. *J. Organomet. Chem.* **1992**, *431*, 359–369.
- (52) López, C.; Bosque, R.; Arias, J.; Evangelio, E.; Solans, X.; Font-Bardía, M. *J. Organomet. Chem.* **2003**, *672*, 34–42.
- (53) Rao, A. R. B.; Pal, S. *J. Organomet. Chem.* **2013**, *731*, 67–72.
- (54) García-Herbosa, G.; Muñoz, A.; Miguel, D.; García-Granda, S. *Organometallics* **1994**, *13*, 1775–1780.
- (55) García-Herbosa, G.; Conelly, N. G.; Munoz, A.; Cuevas, J. V.; Orpen, A. G.; Politzer, S. D. *Organometallics* **2001**, *20* (15), 3223–3229.
- (56) Carbayo, A.; García-Herbosa, G.; García-Granada, S.; Miguel, D. *Inorganica Chim. Acta* **2002**, *338*, 260–264.
- (57) Aránzazu, C.; José V. Cuevas, V.; García-Herbosa, G. *J. Organomet. Chem.* **2002**,

- 658 (2), 15–20.
- (58) Chitrapriya, N.; Mahalingam, V.; Zeller, M.; Natarajan, K. *Polyhedron* **2008**, 27 (6), 1573–1580.
- (59) Butler, R. N.; O'Donohue, A. M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1979**, 1387–1390.
- (60) Sahebalzamani, H.; Ghammamy, S.; Mehrani, K.; Salimi, F.; Tarighi, N. M. *Asian J. Chem.* **2011**, 23 (1), 26–28.
- (61) Perera, S. D.; Shaw, B. L.; Thornton-Pett, M. *J. Chem. Soc. Dalt. Trans.* **1995**, No. 1, 1689–1696.
- (62) Shaw, B. L.; Perera, S. D.; Shenton, D. J.; Thornton-Pett, M. *Inorganica Chim. Acta* **1998**, 270, 312–325.
- (63) Dinger, M. B.; Main, L.; Nicholson, B. K. *J. Organomet. Chem.* **1998**, 565 (November 1997), 125–134.
- (64) Shi, J.; Wang, Y.; Xiao, M.; Zhong, P.; Liu, Y.; Tan, H.; Zhu, M. *Tetrahedron* **2015**, 71, 463–469.
- (65) Fath, R. H.; Hoseini, S. J. *J. Organomet. Chem.* **2017**, 828, 16–23.
- (66) Fleetham, T.; Li, G.; Li, J. *Adv. Mater* **2017**, 29, 1–16.
- (67) Volman, D. H.; Hammond, G. S.; Neckers, D. C.; Mauro Maestri; Balzani, V.; Christine Deuschel-Cornioley; Von Zelewsky, A. *Photochemistry and Luminiscence of Cyclometallated Complexes*; John Wiley & Sons, Inc.: Freiburg, Switzerland, 1992.
- (68) Baggaley, E.; Weinstein, J. A.; Williams, J. A. G. *Coord. Chem. Rev.* **2012**, 256 (15–16), 1762–1785.
- (69) Ma, D.-L.; Ma, V. P.-Y.; Chan, D. S.-H.; Leung, K.-H.; He, H.-Z.; Leung, C.-H. *Coord. Chem. Rev.* **2012**, 256 (23–24), 3087–3113.
- (70) Gaiddon, C.; Pfeffer, M. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2017**, 12, 1639–1654.
- (71) Kluge, T.; Bette, E.; Bette, M.; Schmidt, J.; Steinborn, D. *J. Organomet. Chem.* **2014**, 762, 48–57.
- (72) Gou, F.; Cheng, J.; Zhang, X.; Shen, G.; Zhou, X. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2016**, No. 30, 4862–4866.
- (73) Forniés, J.; Menjón, B.; Gómez, N.; Tomás, M. *Organometallics* **1992**, 11, 1187–1193.
- (74) Quiroga, A. G.; Ranninger, C. N. *Coord. Chem. Rev.* **2004**, 248, 119–133.
- (75) Nkoana, W.; Nyoni, D.; Chellan, P.; Stringer, T.; Taylor, D.; Smith, P. J.; Hutton, A. T.; Smith, G. S. *J. Organomet. Chem.* **2014**, 752, 67–75.
- (76) Chellan, P.; Land, K. M.; Shokar, A.; Au, A.; An, S. H.; Clavel, C. M.; Dyson, P. J.; Kock, C. De; Smith, P. J.; Chibale, K.; Smith, G. S. *Organometallics* **2012**, 31 (16), 5791–5799.
- (77) Raza, K.; Mitra, K.; Shettar, A.; Basu, U.; Kondaiah, P.; Chakravarty, A. R. *Dalt. Trans.* **2016**, 45, 13234–13243.
- (78) Deibel, N.; Sommer, M. G.; Hohloch, S.; Schwann, J.; Schweinfurth, D.; Ehret, F.; Sarkar, B. *Organometallics* **2014**, 33, 4756–4765.
- (79) Pattanayak, P.; Prasad, S.; Patra, D.; Lal, J.; Brandão, P.; Felix, V.; Chattopadhyay, S. *Polyhedron* **2014**, 70, 1–5.
- (80) Rao, A. R. B.; Pal, S. *J. Organomet. Chem.* **2015**, 797, 96–100.
- (81) Rao, A. R. B.; Pal, S. *J. Organomet. Chem.* **2014**, 762, 58–66.
- (82) Quiroga, G.; Pkrez, M.; Montero, E. I.; West, D. X.; Alonso, C.; Navarro-Ranninger, C. *J. Inorg. Biochem.* **1999**, 75, 293–301.
- (83) Khurana, J. M.; Kandpal, B. M.; Sharma, P.; Gupta, M. *Monatsh Chem.* **2015**, 146, 187–190.

- (84) Yang, Y.; Liu, S.; Li, J.; Tian, X.; Zhen, X.; Han, J. *Synth. Commun.* **2012**, 2540–2554.
- (85) Butler, R. N.; Morris, G. J.; O'Donohue, A. M. *J. C. S. Perkins II* **1981**, 1243–1246.
- (86) Hashimoto, T.; Fukumoto, K.; Le, N. H.-T.; Matsuoka, T.; Kawamorita, S.; Komiya, N.; Naota, T. *Dalt. Trans.* **2016**, 45 (48), 19257–19268.
- (87) Kobayashi, A.; Yamamoto, D.; Horiki, H.; Sawaguchi, K.; Matsumoto, T.; Nakajima, K.; Chang, H. C.; Kato, M. *Inorg. Chem.* **2014**, 53 (5), 2573–2581.
- (88) Kobayashi, A.; Dosen, M.; Chang, M.; Nakajima, K.; Noro, S.; Kato, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132 (43), 15286–15298.
- (89) Muñoz, M. S.; García, B.; Ibeas, S.; Hoyuelos, F. J.; Peñacoba, I.; Navarro, A. M.; Leal, J. M. *New J. Chem.* **2004**, 28, 1450–1456.
- (90) García, B.; Hoyuelos, F. J.; Ibeas, S.; Muñoz, M. S.; Navarro, A. M.; Peñacoba, I. a; Leal, J. M. *Chem. Asian J.* **2010**, 5 (12), 2530–2540.
- (91) Aiello, I.; Ghedini, M.; Deda, M. La; Martino, T. *Inorg. Chem. Commun.* **2007**, 10, 825–828.
- (92) Naya, L.; Vázquez-García, D.; Fernández, A.; López-Torres, M.; Marcos, I.; Lenis, O. A.; Pereira, M. T.; Vila, J. M.; Fernández, J. J. *J. Organomet. Chem.* **2014**, 772–773, 192–201.
- (93) Naya, L.; Vázquez-García, D.; Fernández, A.; López-Torres, M.; Ojea, V.; Marcos, I.; Vila, J. M.; Fernández, J. J. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2016**, 2016 (3), 422–431.
- (94) Fu, T.; Ao, L.; Gao, Z.-C.; Zhang, X.-L.; Wang, F. *Chinese Chem. Lett.* **2016**, 27 (8), 1147–1154.

2. INTRODUCCIÓN II: QUÍMICA SUPRAMOLECULAR.

2.1. QUÍMICA SUPRAMOLECULAR.

La química molecular ha creado un enorme abanico de moléculas y materiales cada vez más sofisticados formados por átomos enlazados covalentemente, desarrollando para ello un poderoso arsenal de procedimientos sintéticos.

Más allá de la molécula, la química supramolecular permite desarrollar sistemas químicos altamente complejos a través de interacciones intermoleculares no covalentes o covalentes débiles entre dos o más especies químicas¹⁻³. Este proceso mediante el cual dos o más moléculas interactúan para formar una entidad supramolecular mayor se denomina autoensamblaje supramolecular.

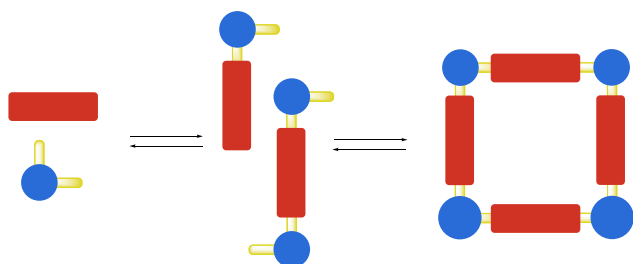


Figura 1. Representación esquemática de un proceso de autoensamblaje. Inicialmente se forman pequeños agregados que evolucionan para dar lugar a la estructura termodinámicamente más estable⁴.

Las interacciones no covalentes pueden ser muy diversas: fuerzas de Van der Waals⁵, enlaces de hidrógeno⁶, fuerzas hidrofóbicas⁷, interacciones π - π ⁸⁻¹⁰, coordinación a iones metálicos... Estas fuerzas mantienen unidas entre sí, de forma reversible y bajo control termodinámico¹¹, a las distintas subunidades moleculares que forman la especie autoensamblada. No obstante en los últimos años se han incluido también otro tipo de interacciones que incluyen la formación de enlaces covalentes reversibles como por ejemplo formación de enlaces imino^{12, 13}, enlaces disulfuro^{14, 15} (**Figura 2**) o la metátesis de olefinas^{16, 17} (**Figura 3**).

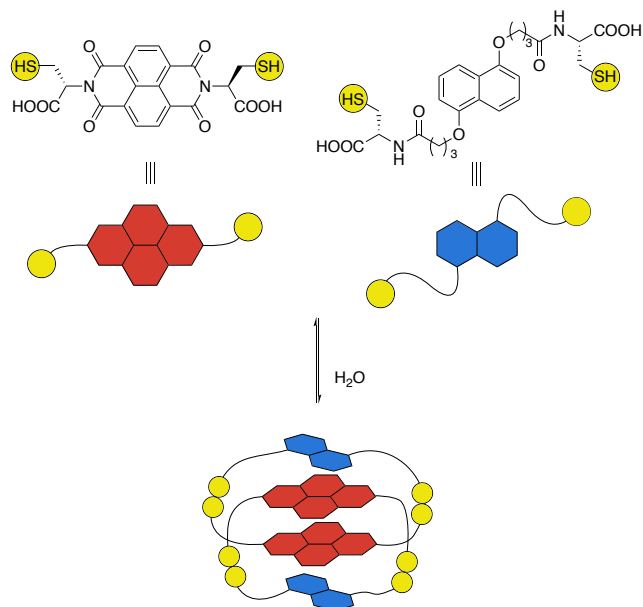


Figura 2. Ejemplo de autoensamblaje de un catenano a través de la formación de enlaces disulfuro de carácter covalente reversible¹⁸.

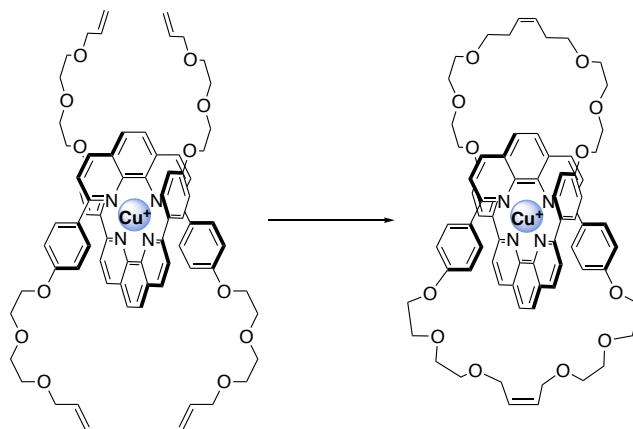


Figura 3. Esquema de obtención de un catenano por metátesis de olefinas¹⁶.

Este tipo de química, regida por interacciones reversibles, es la que permite a la naturaleza formar complejísima estructuras químicas y está presente en la mayor parte de los procesos biológicos, por lo que se puede decir que son imprescindibles para la vida. De este modo, puede decirse que los sistemas naturales autoensamblados constituyen una enorme fuente de inspiración a la hora de desarrollar nuevos sistemas¹⁹, como el

ejemplo que se muestra a continuación, en donde se puede observar la formación de una doble hélice de topología similar al ADN²⁰:

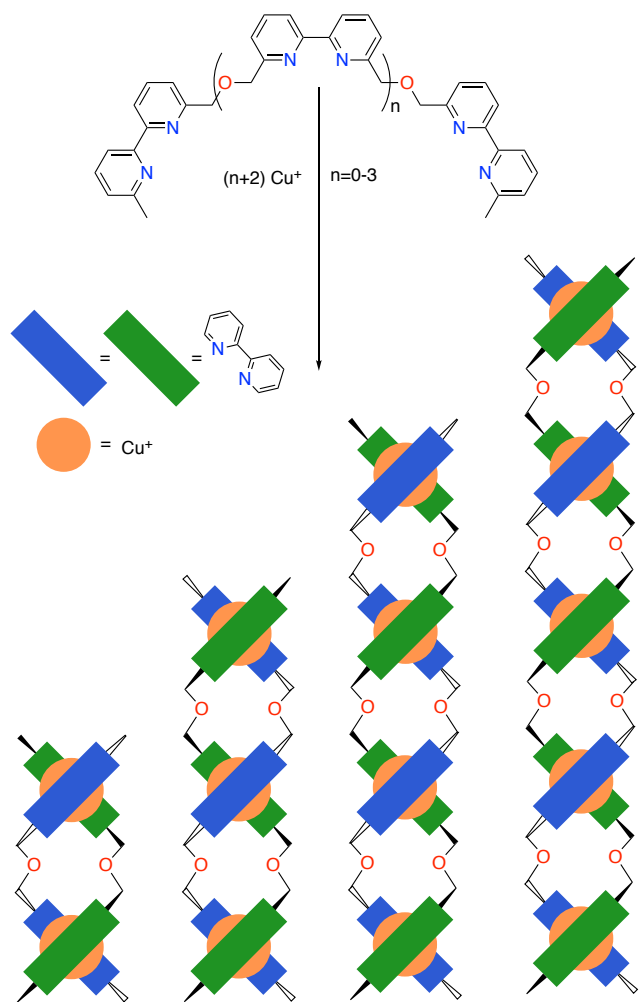


Figura 4. Ejemplo de autoensamblado dirigido por iones Cu^+ con ligandos de tipo oligopiridina con topología de doble hélice.

2.2. RECONOCIMIENTO MOLECULAR Y QUÍMICA RECEPTOR-SUSTRATO.

El término **reconocimiento molecular** se refiere a la interacción específica entre dos o más moléculas a través de enlaces no covalentes y a las respuestas generadas tras esa unión. De este modo, podría decirse que el reconocimiento molecular es la energía y la información derivadas de la unión de un sustrato a un receptor¹, así como las implicadas en la selección de dicho sustrato por el receptor. La química supramolecular está basada en los procesos de reconocimiento molecular. La complementariedad es el factor más importante en dichos procesos, de acuerdo con el

modelo de "llave-cerradura" de Fischer. El reconocimiento molecular no son interacciones discretas, sino la acción cooperativa de múltiples interacciones. Como es lógico, cuanto mayor sea la complementariedad entre los sitios de unión del receptor y el sustrato, mayor será su energía de unión.

Los componentes que forman una entidad supramolecular suelen denominarse receptor y sustrato. Un **sustrato** es cualquier ion o molécula neutra de naturaleza orgánica o inorgánica con centros de enlace que pueda formar complejos con receptores químicamente afines. Se considera **receptor** a una molécula, ion o agregado que posea posiciones o centros de enlace que puedan establecer algún tipo de interacción múltiple con un sustrato.

El estudio de los complejos receptor-sustrato experimentó una primera fase de desarrollo en los años 60 con la preparación de ligandos macrocíclicos, receptores de cationes metálicos por los grupos de Curtis²¹, Busch²², Jäger²³ y Pedersen²⁴, en paralelo a los trabajos de Donald Cram²⁵,²⁶ en ciclofanos, esferandos, carcenandos y de Lehn en criptandos²⁷.

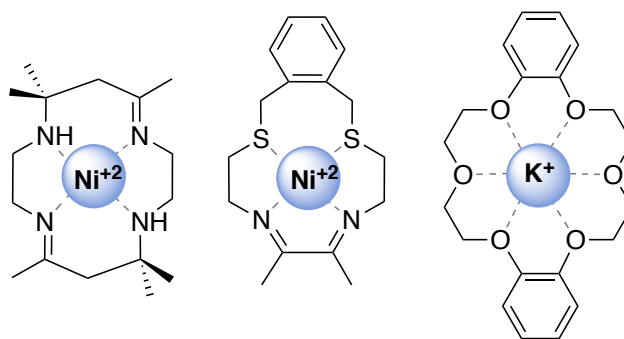


Figura 5. Ejemplos de complejos receptor-sustrato basados en macrociclos "clásicos". De izquierda a derecha, complejos desarrollados por Curtis, Busch y Pedersen.

En la actualidad existen numerosos tipos de compuestos con la capacidad de actuar como receptores de sustratos muy diversos. Destacan, entre ellos, las ciclodextrinas^{28, 29}, calixarenos³⁰ o los cucurbiturilos³¹.

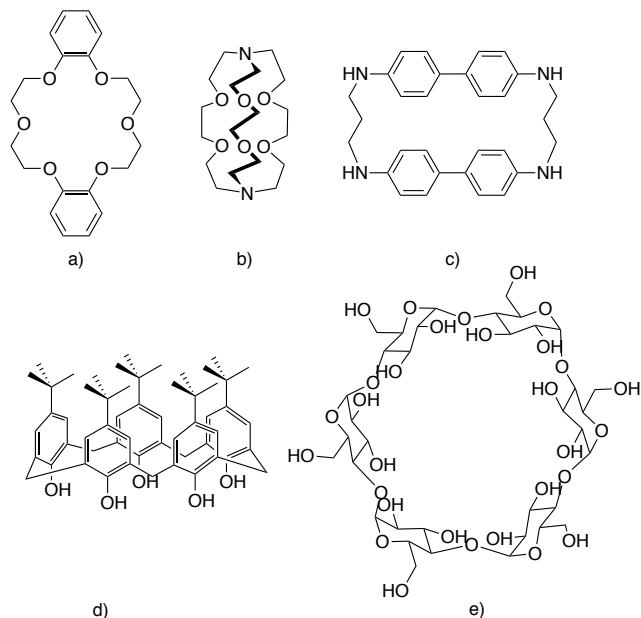


Figura 6. Ejemplos de receptores de sustratos: a) éter corona²⁴, b) criptando²⁷, c) ciclofano³², d) calixareno³⁰ y e) ciclodextrina²⁸.

Un aspecto muy interesante, puesto que de él derivan muchas de las aplicaciones posteriores de estos sistemas, es que un reconocimiento molecular eficaz puede producir cambios en las propiedades físicas y/o químicas del receptor y/o del sustrato, lo cual puede derivar en la generación de una señal. Por ejemplo, la modificación de la estructura electrónica de un ion metálico de transición (propiedad electrónica) puede traducirse en cambios de color (señal). La generación de una señal no es sino una manifestación a nivel macroscópico de la "información almacenada" en las especies que interaccionan entre sí, y con este propósito se han diseñado numerosos receptores moleculares que difieren en su naturaleza, su forma, su tamaño y su carga, entre otros factores. Los dispositivos moleculares utilizan tal información, junto con la transformación y el transporte que puede sufrir el sustrato, para realizar determinadas funciones más o menos complejas propias del ensamblaje¹¹.

2.3. AUTOENSAMBLAJE SUPRAMOLECULAR.

Según la definición propuesta por Lehn^{1, 2} el **autoensamblaje** es "la evolución hacia el confinamiento espacial a través de la interacción espontánea de unos pocos o varios componentes, resultando en la formación de entidades discretas o extensas a un nivel molecular (covalente), o su-

pramolecular (no covalente)". Esta definición introduce la diferencia entre ensamblaje molecular y supramolecular, entendiéndose por este último el que implica interacciones no covalentes durante el proceso. A pesar de la mayor debilidad de estas fuerzas (promedio de fuerzas atractivas y repulsivas), en comparación con el enlace covalente, el gran número de estas interacciones en la nueva unidad ensamblada produce entidades supramoleculares de gran estabilidad.

El autoensamblaje es la generación espontánea de una arquitectura molecular bien definida a partir de unos fragmentos ("building blocks") que se unen entre sí para dar lugar a una molécula más compleja. Para que sea posible, las "piezas" que se unen deben complementarse perfectamente tanto en lo que respecta al número como a la orientación de los átomos que llevan a cabo esta unión, de modo que los átomos dadores coincidan frente a los aceptores sin necesidad de forzar la estructura de los fragmentos. De esta manera, la reacción de formación se verá favorecida termodinámicamente y cinéticamente frente a otras posibles competidoras. Por ejemplo, es conocido que la combinación de complejos planocuadrados de *cis*-Pd/Pt(II) con ligandos lineales, da lugar a menudo a equilibrios entre los cuadrados y los triángulos moleculares³³. Estudios detallados revelan que la especie formada mayoritariamente depende de muchos factores, tales como la concentración, la temperatura, el disolvente, la presión, el impedimento estérico ejercido por el ligando quelatante o la rigidez del ligando, por lo que en la mayoría de los casos es difícil llegar a justificar o predecir con exactitud la formación de una especie frente a otras.

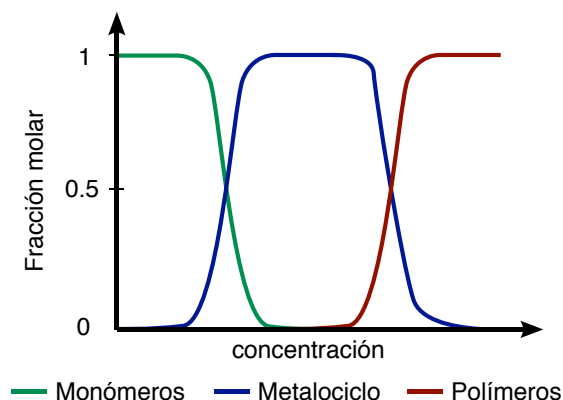


Figura 7. Distribución de las especies ensambladas en función de la concentración

El desplazamiento del equilibrio hacia la formación de las distintas especies depende de la energía libre de Gibbs ($\Delta G = \Delta H - T\Delta S$) liberada en el proceso, por lo que es un cómputo de factores entálpicos y entrópicos. En el siguiente ejemplo, se muestra un ligando lineal que reacciona con complejos de Pd (II) y Pt(II) para dar un triángulo supramolecular como especie mayoritaria y un cuadrado como especie secundaria (sólo en el caso del Pt). Esta diferente especiación según el metal puede deberse a que la fortaleza del enlace Pt-N es mayor que los análogos Pd-N, por lo que en el primer caso la entalpía de formación será mayor, desplazando de este modo el delicado equilibrio entálpico-entrópico del sistema y haciendo más favorable el autoensamblaje del cuadrado que en el caso del paladio.

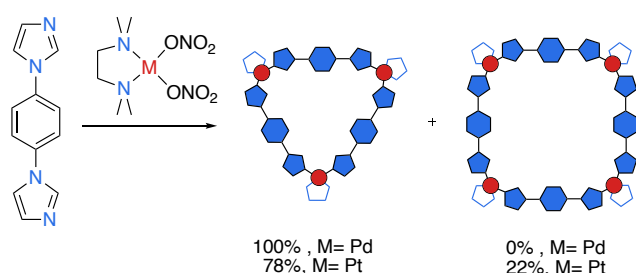


Figura 8. Ejemplo de autoensamblaje donde la formación de un producto es mayoritaria frente a otros posibles³⁴.

Aunque en el presente trabajo nos referimos esencialmente al autoensamblaje dirigido por centros metálicos, este fenómeno abarca todo tipo de sistemas tanto naturales como artificiales que van desde la escala molecular (como la formación de cristales) a la planetaria (sistemas meteorológicos)³⁵.

Por ejemplo, el autoensamblaje en procesos biológicos desempeña un papel crucial y permite la formación de una enorme variedad de estructuras complejas. Dos ejemplos muy conocidos son las bicapas lipídicas, formadas por asociación de fosfolípidos, o la doble hélice del ADN por asociación de dos hebras complementarias.

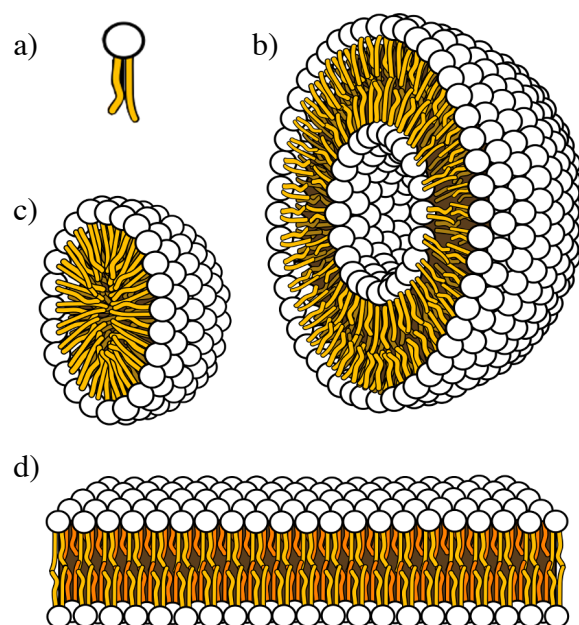


Figura 9. Ejemplo de autoensamblaje en sistemas biológicos: a) representación de un fosfolípido que puede ensamblar en un b) liposoma, c) micela o d) bicapa lipídica.

2.3.1. Autoensamblaje dirigido por centros metálicos.

El empleo de metales para la formación de autoensamblados permite introducir un factor elevado de direccionalidad metal-ligando lo que ha favorecido su uso para el diseño de sistemas supramoleculares. Los trabajos de Fujita³⁶ y Stang³⁷ en los 90, explotaron la marcada preferencia de centros metálicos de Pd(II) y Pt(II) por la geometría de coordinación planocuadrada y el uso de ligandos orgánicos rígidos para la síntesis de cuadrados supramoleculares (**Figura 10**).

Años más tarde surgieron nuevas metodologías para el diseño de otros polígonos en dos dimensiones (triángulos³⁸, rectángulos³⁹, pentágonos⁴⁰ u otros de mayor tamaño^{41, 42}) y 3 dimensiones (prismas⁴³⁻⁴⁵, tetraedros⁴⁶⁻⁴⁸, cubos^{49, 50}, octaedros^{51, 52}, dodecaedros^{53, 54} y otros⁵⁵⁻⁵⁸). Destacan en este ámbito los trabajos de los grupos de Cotton^{59, 60}, Fujita⁶¹⁻⁶³, Raymond^{64, 65}, Mirkin⁶⁶⁻⁶⁸ o Stang⁶⁹⁻⁷³.

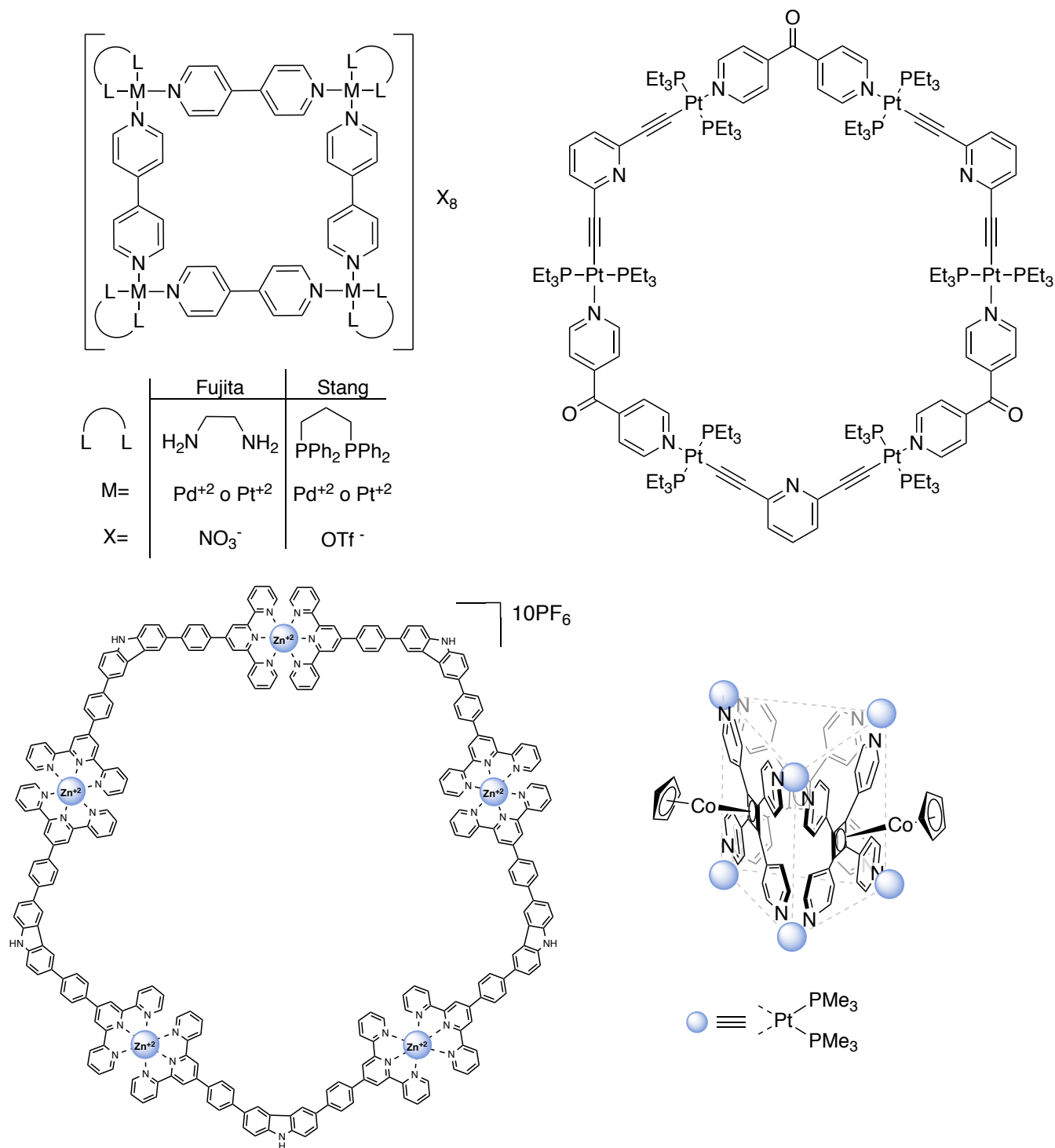


Figura 10. Ejemplos de autoensamblados con distintas geometrías: cuadrada^{36, 37}, pentagonal⁴⁰, prismática trigonal⁷⁴ y hexagonal⁴²

El uso de complejos metálicos en el proceso de autoensamblaje tiene diversas ventajas: por un lado, eligiendo adecuadamente el poliedro de coordinación del átomo central, se puede modu-

lar la geometría del complejo, como acabamos de ver; por otro lado, los enlaces de coordinación suelen tener una labilidad intermedia entre la de un enlace covalente típico y la de las interaccio

nes no covalentes, lo que permite que el ensamblaje sea reversible. Además, la energía de enlace es suficiente para mantener unido el agregado. Por otra parte, escogiendo adecuadamente el centro metálico es posible modular de manera precisa la labilidad del complejo. Asimismo, como consecuencia de las restricciones impuestas por ligandos y centros metálicos, los complejos supramoleculares exhiben habitualmente una gran rigidez conformational que produce una elevada pre-organización de los componentes de partida con respecto al producto final y, por lo tanto, a una mayor estabilidad del mismo.

Adicionalmente, la elección adecuada de los coligandos permite bloquear ciertas posiciones de coordinación del átomo del metal. Por ejemplo, un ligando quelatante bloquea dos posiciones *cis*, favoreciendo el ensamblaje con una geometría predeterminada⁷⁵. Además del modo de coordinación, la naturaleza de los coligandos puede modular enormemente el producto de ensamblaje obtenido. En el siguiente ejemplo, se puede observar como todos los factores citados antes, afectan a la formación de metalocajas con distinta topología. De esta forma, la presencia de un ligando quelato (norbornadieno, NBD), coligandos (Cl^- , CO o MeCN) y los modos de coordinación del ligando al metal dan lugar a la formación de metalociclos diferentes donde varía el tamaño y la forma de la cavidad de los mismos.

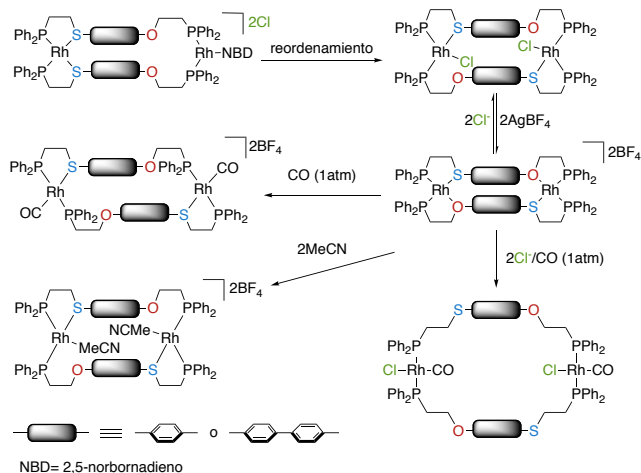


Figura 11. Influencia de los ligandos del metal y los modos de coordinación con el ligando en la formación de autoensamblados⁶⁸.

Pero, evidentemente, el centro metálico no es el único responsable de la formación del agregado

supramolecular, el tamaño y la forma de los componentes de los ligandos puente son dos de los factores estructurales esenciales ya que determinan considerablemente la estructura del autoensamblado:

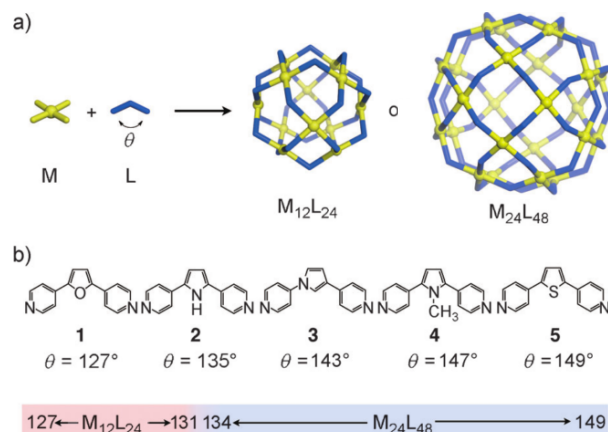


Figura 12. Ejemplo de cómo pequeñas diferencias en el ligando de partida, en este caso su ángulo, provocan grandes diferencias en la estructura final autoensamblada (cuboctaédrica $M_{12}L_{24}$ o rombicuboctaédrica $M_{24}L_{48}$). $M = \text{Pd (II)}$ ^{76, 77}.

Es de destacar, que el uso de ciertos sustratos puede favorecer la formación de un metalociclo frente a otro por efecto plantilla. En el siguiente ejemplo se puede ver cómo la presencia de distintos aniones en el medio favorece la formación de diferentes metalociclos debido a la inclusión de los mismos en la cavidad de la supramolécula⁷⁸:

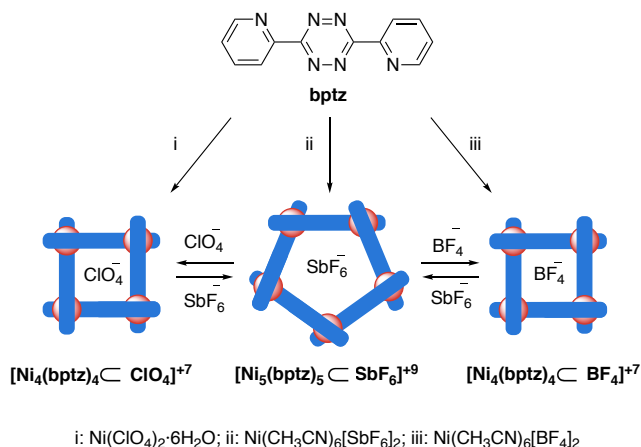


Figura 13. Efecto plantilla de un sustrato aniónico que determina la geometría del metalociclo formado.

Las **tablas 1 y 2** muestran un resumen de como la geometría de coordinación del fragmento metálico y la naturaleza de los ligandos puente, determinan la geometría de los agregados supramoleculares, ya sea en 2D o 3D.

		Aceptor					
		0°	60°	90°	109°	120°	180°
Dador	0°						
	60°						
	90°						
	109°						
	120°						
	180°						

Tabla 1. Representación de autoensamblaje dirigido por centros de metálicos para la construcción de estructuras 2D a partir de complejos metálicos (azul) y ligandos bidentados (rojo)⁵⁶.

Debido a que el número de ejemplos encontrados es muy elevado y al objetivo de este trabajo, en el siguiente apartado, sólo se discutirán aquellos autoensamblados que presenten como centros metálicos Pd(II) y/o Pt(II) y ligandos derivados de piridinas como especies dadoras puentes.

2.3.1.1. Autoensamblaje dirigido por Pd/Pt (II) y ligandos piridínicos.

El paladio (II) y el platino (II) suelen formar complejos de geometría planocuadrada, estables al aire y al agua, que reúnen las características ideales para la formación de estructuras supramoleculares estables.

No obstante, a pesar de la similitud de su química de coordinación, muestran una diferencia significativa: la labilidad del enlace de coordinación.

Se dice que un complejo es lábil cuando sufre reacciones de intercambio de ligandos rápidamente en disolución, e inerte cuando su comportamiento es opuesto. Estos términos, se refieren a la estabilidad cinética de los complejos: los inertes tienen una energía de activación alta, mientras que en los lábiles el estado de transición se alcanza más rápido, ya que la energía de activación es menor. De este modo, para estudiar la labilidad o la inercia de un complejo metálico debe considerarse la energía de activación necesaria

		Subunidad tritópica			
		60°	90°	109°	120°
Subunidad ditópica	90°				
	109°				
	180°				
		Tetraedro	Cubo	Dodecaedro	

Tabla 2. Representación de autoensamblaje dirigido por centros de metálicos para la construcción de estructuras 3D, a partir de complejos metálicos (rojo), y ligandos tridentados (azul)⁵⁶.

para alcanzar el estado de transición de la reacción de intercambio de ligandos.

Es importante no confundir la inercia (estabilidad cinética) con la estabilidad termodinámica. La estabilidad termodinámica se refiere a la energía libre estándar para una reacción (ΔG_r^0). Cuando ΔG_r^0 tiene un valor negativo y grande, quiere decir que el producto de reacción es más estable termodinámicamente que los reactivos de partida, lo que supone que el equilibrio químico está desplazado hacia la formación del producto, sin implicar nada en la velocidad con la que se alcanza dicho equilibrio.

A continuación, se muestra un ejemplo de autoensamblado dirigido por complejos de coordinación de Pd (II) y Pt (II) donde se puede ver la diferente reactividad entre estos dos metales y como el platino necesita temperaturas y tiempos de reacción más largos para reaccionar debido a su mayor inercia química. Además, para el caso del paladio, el metalociclo formado se encuentra en equilibrio dinámico con los componentes de partida, mientras que para el platino, a efectos prácticos, es irreversible^{36, 79}. Esta estrategia se conoce como "molecular lock":

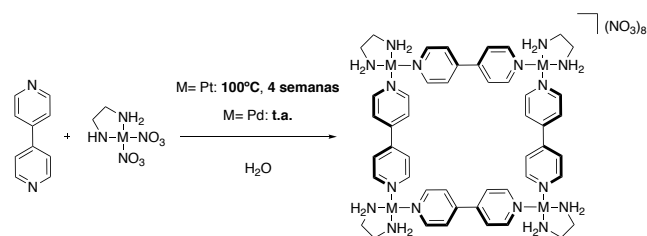


Figura 14. Diferencia en las condiciones de reacción entre análogos de Pd(II) y Pt(II).

En el ensamblado de entidades supramoleculares es muy común el uso de complejos de Pd/Pt (II) que presentan un ligando bidentado quelato que ocupa dos posiciones *cis* (habitualmente aminas o fosfinas). De este modo, el ligando bloquea estas posiciones de coordinación, dejando las otras dos disponibles para ligandos que pueden ser reemplazados fácilmente (NO_3^- , OTf^- , Cl^- , etc) y que forman un ángulo de enlace próximo 90° , lo que permite la síntesis de estructuras de difícil obtención por otros métodos. Este mismo resultado puede obtenerse con un complejo que contenga dos ligandos lábiles y otros dos inertes, ambos en disposición *cis*. Otras formas de dirigir el autoensamblaje son: el uso de complejos de Pd o Pt (II) con ligandos lábiles en disposición relativa *trans* proporcionando un ángulo de enlace cercano a 180° ; complejos en los cuales todas las posiciones son lábiles o complejos con tan sólo un ligando lábil (**Figura 15**).

Es también muy habitual el uso de derivados de piridina como ligandos puente, pudiendo modular con ellos el tamaño y la forma de la unidad ensamblada.

Como ya se comentó anteriormente, en los años noventa Fujita y sus colaboradores desarrollaron los primeros complejos de coordinación supramoleculares (SCCs) de geometría cuadrada utilizando 4,4'-bipiridina como ligandos puente y cuatro "esquinas" de paladio con etilendiaminas bloqueando dos posiciones de coordinación *cis*³⁶.

A raíz del trabajo de Fujita, el grupo de Stang llevó a cabo la síntesis de cuadrados moleculares análogos, pero cambiando el ligando etilendiamina por otras fosfinas quelatantes, lo que permitió que la síntesis se llevara a cabo en disolventes orgánicos en lugar de en agua^{37,80} (**Figura 10**).

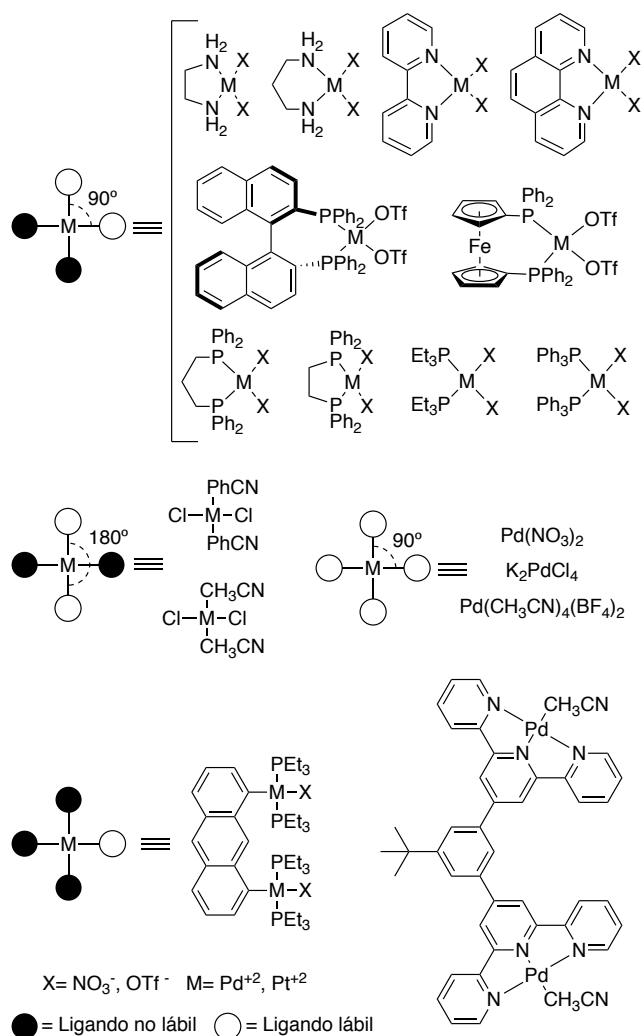


Figura 15. Diferentes complejos de Pd/Pt (II) que dirigen el autoensamblaje a través de la sustitución de los coligandos del metal^{81, 82}.

El interés de estas especies no radica simplemente en su complejidad estructural o en la dificultad de su síntesis sino también en sus aplicaciones. La introducción de moléculas con propiedades fisicoquímicas interesantes, ya sea en el ligando o en el metal ha permitido la síntesis de agregados con propiedades muy prometedoras.

Por otro lado, las cavidades generadas en estos compuestos han sido muy utilizadas para la encapsulación de sustratos, lo que ha podido aprovecharse para su uso en catálisis, como sensores, etc. A continuación, se detallan algunas de las aplicaciones de los SCCs.

2.3.1.2. Propiedades de los SCCs de Pd/Pt (II).

En muchos casos las propiedades que presenta un SCC ya estaban presentes en los componentes de partida aunque pueden verse modificadas sus-

tancialmente al formarse el ensamblado o incluso aparecer otras nuevas.

Por ejemplo, en el campo de la fotofísica, Stang ha llevado a cabo numerosos estudios en autoensamblados con centros metálicos de Pt⁸³. En general introduce grupos cromóforos o fluoróforos como componentes de partida y comprueba como la coordinación al átomo del metal al formar el autoensamblado varía sus propiedades. Asimismo, la introducción de pequeñas modificaciones en los ligandos conduce a la variación de las propiedades del ensamblado, como se puede ver en el ejemplo de la **Figura 16**. Las propiedades debidas a la interacción con el metal o a la estructura del autoensamblado permiten su uso en campos tan variados como la bioimagen, fotocatalisis o el diseño de sensores. Es común desarrollar estudios teóricos en paralelo a los estudios prácticos para poder elucidar la estructura electrónica y poder correlacionarla con los comportamientos de absorción y emisión observados experimentalmente^{84, 85}.

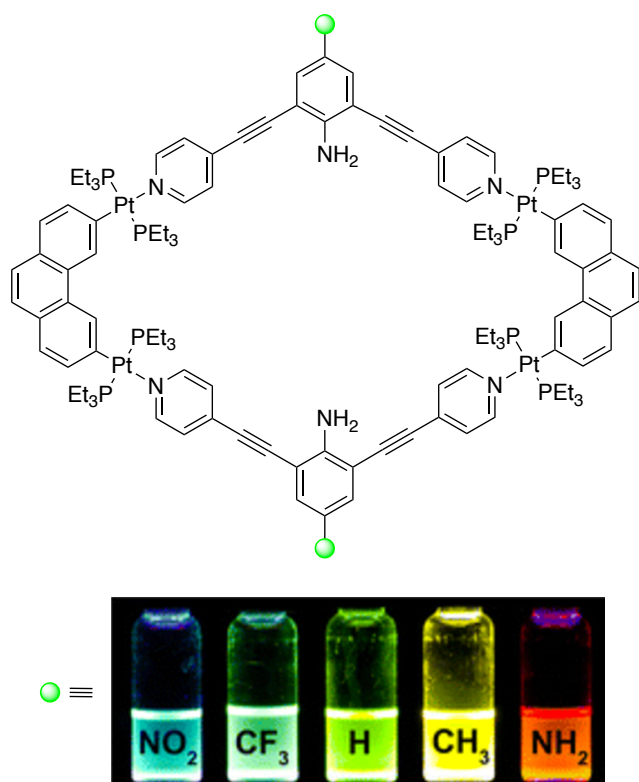


Figura 16. Metalociclo romboédrico con absorción y emisión modulable a través la sustitución en para a la amina. En la foto se muestra la emisión a lo largo de casi todo el espectro visible⁸⁶.

El uso de componentes de partida con propiedades redox permite la obtención de supramoléculas

con aplicaciones electroquímicas. En este campo destacan los trabajos llevados a cabo por el grupo de Sallé donde utilizan ligandos y complejos metálicos con propiedades redox⁸⁷⁻⁹¹. A continuación se muestra un ejemplo de un autoensamblado heterometálico con múltiples centros redox, atribuidos a los ligandos y al complejo metálico. El proceso de oxidación no es reversible, pero la unidad ensamblada no se destruye, lo que demuestra la gran robustez de la misma⁹².

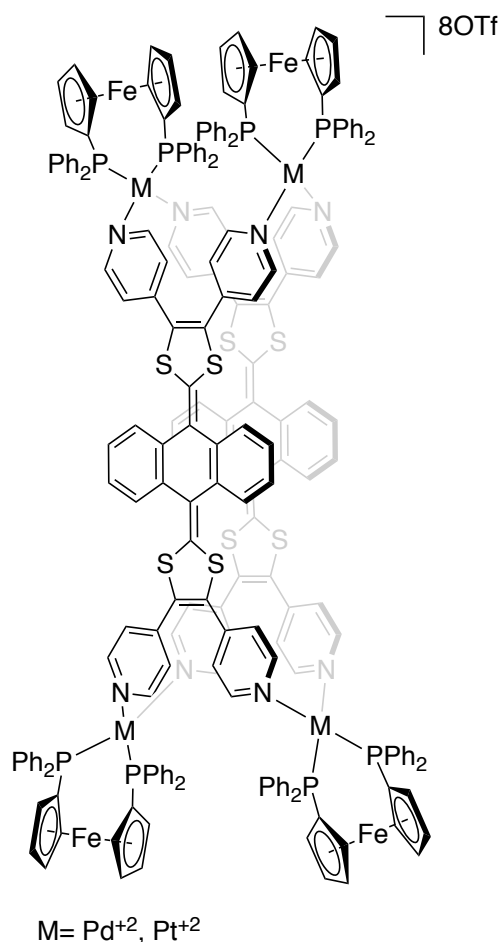


Figura 17. Metalociclo de Sallé con múltiples centros redox situados en los ligandos y en los centros metálicos.

Los autoensamblados con propiedades redox pueden dar lugar a sistemas receptor-sustrato dinámicos en los cuales, en función del potencial redox, se pueda encapsular o expulsar diferentes moléculas. En el siguiente ejemplo puede apreciarse un sistema receptor-sustrato dinámico el cual puede encapsular un fullereno que puede ser desplazado con un derivado piridínico del tetraiaflulvaleno el cual, a su vez puede expulsarse reversiblemente de la cavidad al oxidarse⁸⁷:

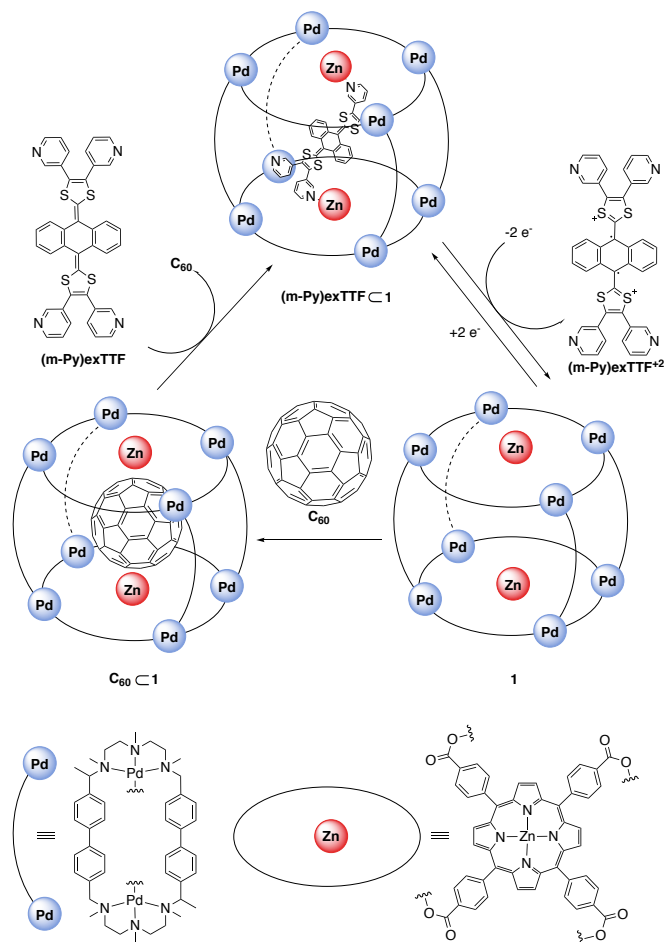


Figura 18. Receptor supramolecular dinámico a través de un potencial redox.

Los SCCs tienen una aplicación intrínseca en el reconocimiento de ciertas moléculas orgánicas, biomoléculas o iones debido a que cuentan con cavidades donde estos sustratos se pueden alojar selectivamente, lo que los hace buenos candidatos para su aplicación como sensores. Las distintas moléculas pueden interactuar con los autoensamblados generando una señal física (cambio de color, emisión/quencheo de fluorescencia, fosforescencia, diferencia de potencial...).⁹³ Por ejemplo, el grupo de Mukherjee desarrolló un prisma tetragonal de Pt (II) con ligandos derivados de pireno que le dan propiedades emisivas a la caja, las cuales se ven quencheadas en presencia de TNT u otras moléculas nitroaromáticas⁹⁴:

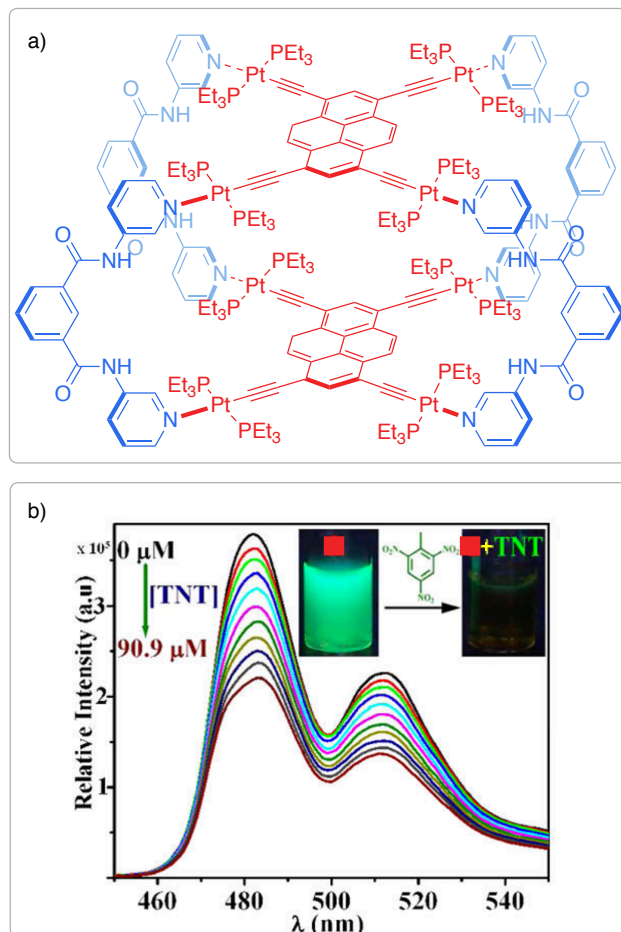


Figura 19. a) Prisma tetragonal sensible a la presencia de TNT. b) Gráfica de emisión y foto de una disolución de la metalocaja (■) bajo luz ultravioleta, donde se puede ver como la presencia de pequeñas alícuotas de TNT quenchea la emisión de la misma.

Otro ejemplo de sensor es el hexágono desarrollado por el grupo del profesor Xu⁹⁵, el cual contiene un grupo naftalimida unido a una piperacina que adquiere una fluorescencia intensa cuando esta última se protona, lo que permite su aplicación para la detección de protones. El grupo piperacina quenchea la emisión de la naftalimida por transferencia de carga del nitrógeno, la cual no tiene lugar cuando este nitrógeno se protona. Este sistema permite la detección de protones a concentraciones bajas, en torno a 60 μM y el proceso de protonación es reversible por tratamiento con base, sin dañar la estructura metalocíclica.

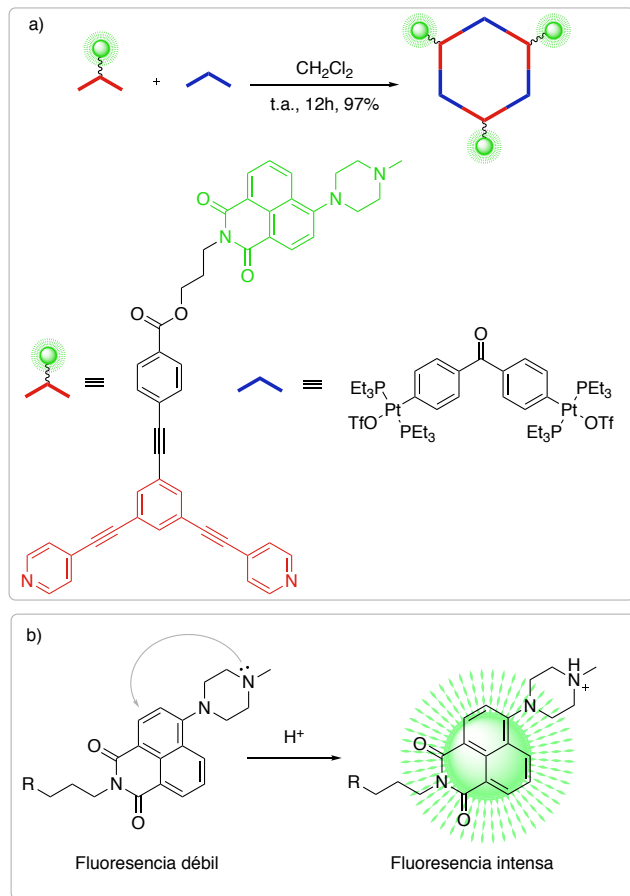


Figura 20. Metalociclo hexagonal sensible a protones; a) ensamblaje del hexágono; b) proceso de fluorescencia simplificado.

Las metalocajas también pueden actuar como nanocontenedores o nanoreactores para ciertas reacciones ya que pueden encapsular los reactivos en su interior y modular la reactividad de los mismos⁶¹. Este es un concepto que se extrae de la naturaleza, donde por ejemplo las enzimas poseen regiones donde se enlazan sustratos para reaccionar de forma selectiva. De este modo, en analogía con las enzimas, los SCCs tienen una potencial aplicación en catálisis al poseer sitios activos, bolsillos hidrofóbicos y propiedades alostéricas⁹⁶. Ejemplo de ello puede ser la sustitución nucleófila de haluros de alilo con grupos aromáticos, usando una metalocaja como grupo protector⁹⁷, donde la inclusión del sustrato en el autoensamblado dirige el ataque nucleófilo únicamente a la posición terminal (**Figura 21**). Otros ejemplos del uso de SCCs en catálisis son la aplicación de diferentes metalocajas de Pd (II) como catalizadores en la reacción de acoplamiento C-C de Suzuki-Miyaura⁹⁸⁻¹⁰⁰.

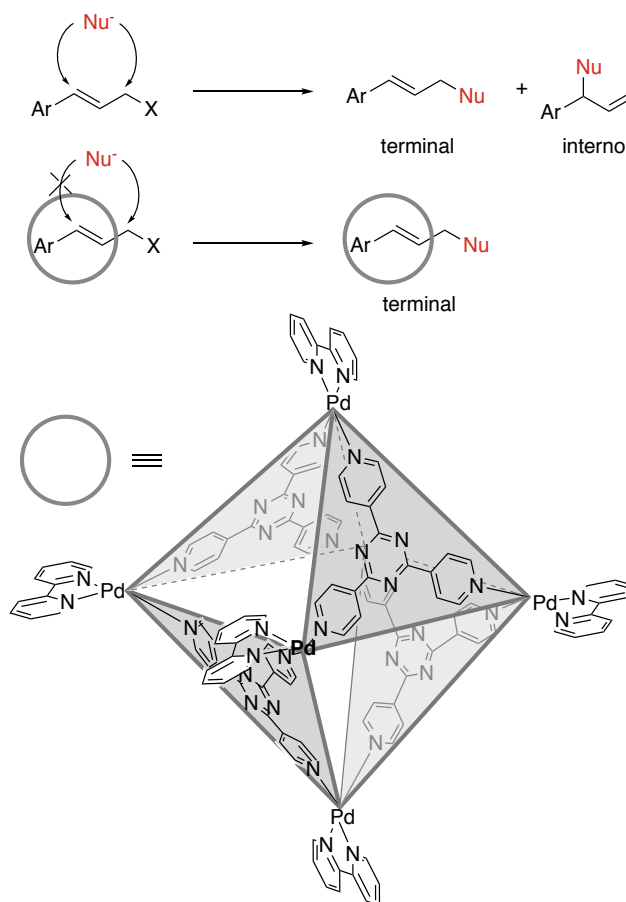


Figura 21. Regioselectividad en la sustitución nucleófila gracias a la inclusión del grupo aromático en una metalocaja de Pd.

Por último, es importante resaltar el interés biológico que tienen los SCCs por sus potenciales aplicaciones en este campo^{101, 102}. Primeramente, por su capacidad como receptores moleculares, que los convierte en excelentes candidatos para el transporte y liberación de fármacos^{103, 104} como el *cis*-platino.

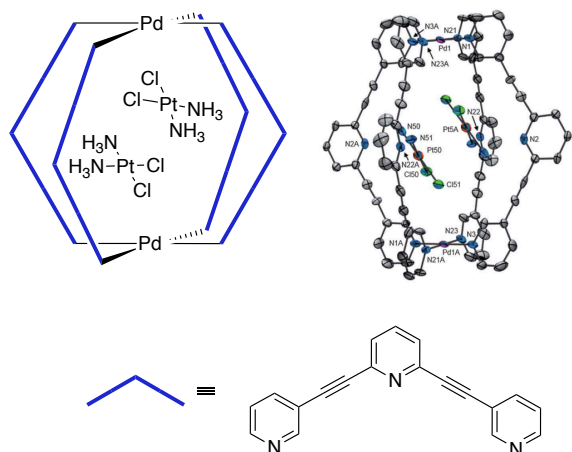


Figura 22. Representación esquemática y estructura cristalina de una metalocaja que encapsula cis-platino y lo libera en respuesta a estímulos químicos¹⁰³.

Por otro lado, debido a su tamaño modulable, es posible construir nuevas supramoléculas que puedan interactuar espacial y electrostáticamente con dianas biológicas específicas como el ADN, en sus distintas formas (doble hélice^{105, 106}, superenrollado¹⁰⁷, G-Quadruplex^{108, 109}...), lo que los convierte en interesantes candidatos a fármacos para el tratamiento del cáncer.

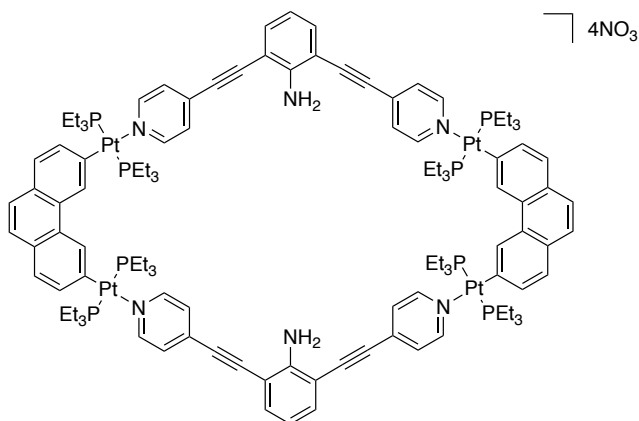


Figura 23. Metalociclo con actividad antitumoral in vivo¹¹⁰.

2.3.1.3. Carbenos NHCs como esquinas metálicas.

En esta tesis, se han utilizado centros de Pd y Pt con carbenos NHCs (carbenos *N*-heterocíclicos) para la obtención de autoensamblados dirigidos por centros metálicos.

Los NHCs son especies heterocíclicas neutras que contienen un átomo de carbono y al menos un átomo de nitrógeno en el anillo. La característica principal de estos ligandos es que contienen un carbono carbénico, con un par de electrones libre alojado en un orbital sp^2 , el cual puede ce-

der al metal, siendo excelentes dadores σ pero malos aceptores π .

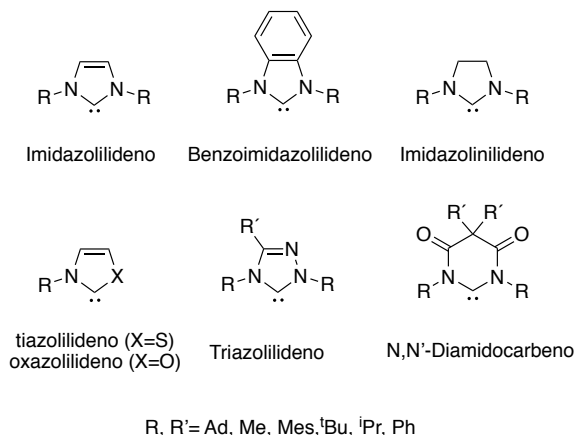


Figura 24. Estructura y nomenclatura de algunos de los NHCs más comunes.

Concretamente los carbenos bidentados bis(NHCs) con puente metileno son un tipo único de ligando que forma complejos de gran estabilidad, por la formación de un quelato de seis miembros con numerosos metales^{111, 112}. Este tipo de compuestos constituye una fuente muy interesante de esquinas metálicas para la formación de SCCs ya que se pueden funcionalizar de diversas maneras, lo que los hace muy versátiles.

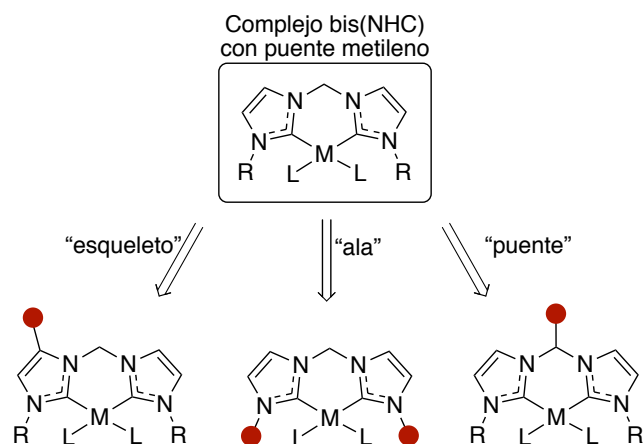


Figura 25. Complejo bis(NHC) con puente metileno y sus posibles funcionalizaciones¹¹³.

La obtención de este tipo de especies suele requerir condiciones de atmósfera inerte y ausencia de humedad debido a que estas especies son altamente reactivas antes de unirse al metal. La vía de síntesis habitual suele ser la desprotonación de un ligando precursor carbénico, como puede ser una sal de imidazolio, y la posterior adición de una sal o complejos del metal.

Las características electrónicas del enlace M-NHC hacen que este tipo de ligandos ejerzan un gran efecto *trans*¹¹⁴ en los coligandos lo que repercute en mayores distancias de enlace y mayor labilidad de los mismos¹¹⁵, si los comparamos con otros complejos de coordinación usados en la química supramolecular dirigida por centros metálicos.

Anticipamos que en nuestro caso concreto, el fuerte efecto *trans* causado por el quelato NHC en el entorno de coordinación de los centros metálicos de Pd (II) y Pt (II)¹¹⁶, labilizará el enlace de coordinación (normalmente) inerte Pt-N con piridinas lo que permitirá la obtención de metalociclos de Pt (II) a temperatura ambiente¹¹⁷.

En 2010 se reportaron los primeros ejemplos de autoensamblados con un complejo de carbeno como esquina metálica¹¹⁸; hasta el momento, sólo se habían introducido los carbenos en este tipo de compuestos como ligandos puente^{119, 120}.

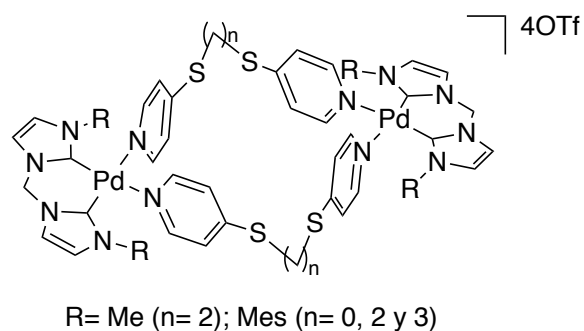


Figura 26. Primeros metalociclos con carbenos como esquinas metálicas.

Tiempo después fueron apareciendo más ejemplos^{121, 122} pero su uso sigue siendo minoritario en comparación con otros complejos metálicos, por lo que es un campo de estudio por explotar.

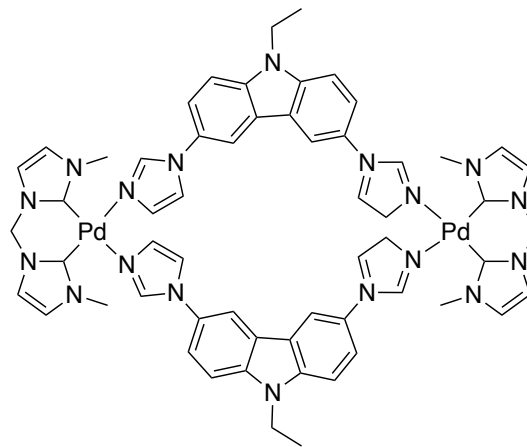


Figura 27. Metalociclo con carbenos como esquinas metálicas¹²².

El uso de carbenos como esquinas metálicas para la formación de autoensamblados es interesante por diferentes motivos, entre ellos destacan la alta estabilidad del enlace metal-carbono, la versatilidad estructural que puede lograrse a través de la funcionalización de estos ligandos o las propiedades inherentes que tienen muchos de ellos. Los complejos de NHCs con metales de transición han sido ampliamente estudiados como catalizadores¹²³ en reacciones de acoplamiento C-C y C-heteroátomo^{124, 125}, entre otras¹²⁶⁻¹²⁹, y recientemente han mostrado prometedoras aplicaciones en el campo de la química médica¹³⁰⁻¹³³. También es de destacar que muchos tienen interesantes propiedades fotofísicas¹³⁴⁻¹³⁶.

- (1) Lehn, J.-M. *Supramolecular Chemistry*; VCH: Weinheim, 1995.
- (2) L. Atwood, J.; J.E.D., D.; D.D., M.; D.D., V. *Comprehensive Supramolecular Chemistry*; Pergamon: Oxford, Ed.; 1996.
- (3) Lehn, J. *PNAS* **2002**, 99 (8), 4763–4768.
- (4) Steed, J. W.; Turner, D. R.; Wallace, K. J. *Core Concepts in Supramolecular Chemistry and Nanochemistry*; John Wiley & Sons: Chichester, 2007.
- (5) Scheneider, H.-J. *Van der Waals forces, Vol.2*; Marcel Deckler: New York, 2004.
- (6) Jeffrey, G. A. *An Introduction to Hydrogen Bonding*; Oxford University Press: Oxford, 1997.
- (7) Southall, N. T.; Dill, K. A.; Haymet, A. D. *J. J. Phys. Chem. B* **2002**, 106, 521–533.
- (8) Hunter, C. A.; Lawson, K. R.; Urch, C. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **2001**, 651–669.
- (9) Janiak, C. *J. Chem. Soc. Dalt. Trans.* **2000**, 3885–3896.
- (10) Nishio, M.; Hirota, M.; Umezawa, Y. *The CH/ π Interaction (Evidence, Nature and Consequences)*; Wiley-VCH: New York, 1998.
- (11) Lehn, J.-M. *Angew. Chemie* **1988**, 27 (1), 89–112.
- (12) Glink, P. T.; Oliva, A. I.; Stoddart, J. F.; White, A. J. P.; Williams, D. J. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2001**, 40 (10), 1870–1875.
- (13) Rowan, S. J.; Stoddart, J. F. *Org. Lett.* **1999**, 1 (12), 1913–1916.
- (14) Black, S. P.; Sanders, K. M.; Stefankiewicz, A. R. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, 43, 1861–1872.
- (15) Furusho, Y.; Hasegawa, T.; Tsuboi, A.; Kihara, N.; Takata, T. *Chem. Lett.* **2000**, 29, 18–19.
- (16) Grubbs, R. H.; Chang, S. *Tetrahedron* **1998**, 54, 4413–4450.
- (17) Mohr, B.; Weck, M.; Sauvage, J.-P.; Grubbs, R. H. *Angew. Chemie Int. Ed. Engl.* **1997**, 36 (12), 1308–1310.
- (18) Au-Yeung, H. Y.; Pantos, G. D.; Sanders, J. K. M. *PNAS* **2009**, 106 (26), 10466–10470.
- (19) Philp, D.; Stoddart, J. F. *Angew. Chemie Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 1154–1196.
- (20) Koert, U.; Harding, M. M.; Lehn, J.-M. *Nature* **1990**, 346, 339–342.
- (21) Curtis, N. F.; House, D. A. *Chem. Ind.* **1961**, 1708–1709.
- (22) Thompson, M. C.; Busch, D. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 86, 3651–3656.
- (23) Jäger, G. *Zeitschrift für Anorg. und Allg. Chemie* **1969**, 364, 177.
- (24) Pedersen, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 7017–7036.
- (25) Cram, D. J. *Science (80-.)*. **1988**, 240 (13), 760–767.
- (26) Cram, D. J.; Cram, J. M. *Container molecules and their guests, Vol. 4*; Royal Society of Chemistry: Cambridge, 1994.
- (27) Dietrich, B.; Lehn, J.-M.; Sauvage, J. P. *Tetrahedron Lett.* **1969**, 34, 2889–2892.
- (28) Szejtli, J. *Chem. Rev.* **1998**, 98, 1743–1753.
- (29) Harada, A. *Acc. Chem. Res.* **2001**, 34, 456–464.
- (30) Gutsche, D. C. *Calixarenes*; Royal Society of Chemistry: Cambridge, 1989.
- (31) Masson, E.; Ling, X.; Joseph, R.; Kyeremeh-Mensah, L.; Lu, X. *RSC Adv.* **2012**, 2, 1213–1247.
- (32) Diederich, F. *Angew. Chemie Int. Ed.* **1988**, 27 (3), 362–386.

- (33) Würthner, F.; You, C.-C.; Saha-Möller, C. R.; Wurthner, F.; You, C.-C.; Saha-Moller, C. R. *Chem. Soc. Rev.* **2004**, 33 (3), 133–146.
- (34) Roy, B.; Saha, R.; Ghosh, A. K.; Patil, Y.; Mukherjee, P. S. *Inorg. Chem.* **2017**, 56, 3579–3588.
- (35) Whitesides, G. M.; Grzybowski, B. *Science* (80-.). **2002**, 295, 2418–2421.
- (36) Fujita, M.; Yazaki, J.; Ogura, K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, 112 (14), 5645–5647.
- (37) Stang, P. J.; Cao, D. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116 (11), 4981–4982.
- (38) Zangrando, E.; Casanova, M.; Alessio, E. *Chem. Rev.* **2008**, 108, 4979–5013.
- (39) Thanasekaran, P.; Liao, R.-T.; Liu, Y.-H.; Rajendran, T.; Rajagopal, S.; Lu, K. *Coord. Chem. Rev.* **2005**, 249, 1085–1110.
- (40) Gao, Y.; He, T.; Hu, P.; Koh, T. M.; Sun, H.; Grimsdale, A. C. *Macromol. Chem. Phys.* **2014**, 215, 753–762.
- (41) Stang, P. J.; Persky, N. E.; Manna, J. J. *Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 4777–4778.
- (42) Leininger, S.; Schmitz, M.; Stang, P. J. *Org. Lett.* **1999**, 1 (12), 1921–1923.
- (43) Bar, A. K.; Mostafa, G.; Mukherjee, P. S. *Inorg. Chem.* **2010**, 49, 7647–7649.
- (44) Bar, A. K.; Chakrabarty, R.; Mostafa, G.; Mukherjee, P. S. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2008**, 47 (44), 8455–8459.
- (45) Yoshizawa, M.; Nakagawa, J.; Kumazawa, K.; Nagao, M.; Kawano, M.; Ozeki, T.; Fujita, M. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2005**, 44 (12), 1810–1813.
- (46) Ronson, T. K.; Roberts, D. A.; Black, S. P.; Nitschke, J. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137 (45), 14502–14512.
- (47) Ward, M. D. *Chem. Commun.* **2009**, 4487–4499.
- (48) Beissel, T.; Powers, R. E. *Angew. Chemie Int. Ed. Engl.* **1996**, 35 (10), 1084–1085.
- (49) Suzuki, K.; Tominaga, M.; Kawano, M.; Fujita, M. *Chem. Commun.* **2009**, 1638–1640.
- (50) Lang, J.; Xu, Q.; Chen, Z.; Abrahams, B. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 12682–12683.
- (51) Yoshizawa, M.; Nagao, M.; Kumazawa, K.; Fujita, M. *J. Organomet. Chem.* **2005**, 690, 5383–5388.
- (52) Zheng, Y. R.; Zhao, Z.; Wang, M.; Ghosh, K.; Pollock, J. B.; Cook, T. R.; Stang, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132 (47), 16873–16882.
- (53) Olenyuk, B.; Levin, M. D.; Whiteford, J. A.; Shield, J. E.; Stang, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121 (44), 10434–10435.
- (54) Levin, M. D.; Stang, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122 (8), 7428–7429.
- (55) Argent, S. P.; Adams, H.; Riis-Johannessen, T.; Jeffery, J. C.; Harding, L. P.; Ward, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 72–73.
- (56) Chakrabarty, R.; Mukherjee, P. S.; Stang, P. J. *Chem. Rev.* **2011**, 111, 6810–6918.
- (57) Cook, T. R.; Zheng, Y. R.; Stang, P. J. *Chem. Rev.* **2013**, 113, 734–777.
- (58) Harris, K.; Fujita, D.; Fujita, M. *Chem. Commun.* **2013**, 49 (60), 6703–6712.
- (59) Cotton, F. A.; Lin, C.; Murillo, C. A. *PNAS* **2002**, 99 (8), 4810–4813.
- (60) Cotton, F. A.; Lin, C.; Murillo, C. A. *Acc. Chem. Res.* **2001**, 34 (10), 759–771.
- (61) Yoshizawa, M.; Klosterman, J. K.; Fujita, M. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2009**, 48, 3418–3438.
- (62) Fujita, M.; Umemoto, K.; Yoshizawa, M.; Fujita, N.; Kusukawa, T.; Biradha, K. *Chem. Commun.* **2001**, 509–518.

- (63) Fujita, M.; Tominaga, M.; Hori, A.; Therrien, B. *Acc. Chem. Res.* **2005**, 38 (4), 369–378.
- (64) Caulder, D. L.; Raymond, K. N. *Acc. Chem. Res.* **1999**, 32 (11), 975–982.
- (65) Caulder, D. L.; Raymond, K. N. *J. Chem. Soc. Dalt. Trans.* **1999**, 1185–1200.
- (66) Heo, J.; Jeon, Y.-M.; Mirkin, C. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 7712–7713.
- (67) Gianneschi, N. C.; III, M. S. M.; Mirkin, C. A. *Acc. Chem. Res.* **2005**, 38 (11), 825–837.
- (68) Oliveri, C. G.; Ulmann, P. A.; Wiester, M. J.; Mirkin, C. A. *Acc. Chem. Res.* **2008**, 41 (12), 1618–1629.
- (69) Leininger, S.; Olenyuk, B.; Stang, P. J. *Chem. Rev.* **2000**, 100, 853–908.
- (70) Stang, P. J.; Olenyuk, B. *Acc. Chem. Res.* **1998**, 30, 502–518.
- (71) Northrop, B. H.; Yang, H.-B.; Stang, P. J. *Chem. Commun.* **2008**, 5896–5908.
- (72) Seidel, S. R.; Stang, P. J. *Acc. Chem. Res.* **2002**, 35, 972–983.
- (73) Li, S.-S.; Northrop, B. H.; Yuan, Q.-H.; Wan, L.-J.; Stang, P. J. *Acc. Chem. Res.* **2009**, 42 (2), 249–259.
- (74) Yuan, Q. H.; Yan, C. J.; Yan, H. J.; Wan, L. J.; Northrop, B. H.; Jude, H.; Stang, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130 (28), 8878–8879.
- (75) Cook, T. R.; Stang, P. J. *Chem. Rev.* **2015**, DOI: 150327081508009.
- (76) Sun, Q.-F.; Iwasa, J.; Ogawa, D.; Ishido, Y.; Sato, S.; Ozeki, T.; Sei, Y.; Yamaguchi, K.; Fujita, M. *Science (80-.)*. **2010**, 328, 1144–1147.
- (77) Bunzen, J.; Iwasa, J.; Bonakdarzadeh, P.; Numata, E.; Rissanen, K.; Sato, S.; Fujita, M. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2012**, 51 (13), 3161–3163.
- (78) Campos-Fernández, C. S.; Schottel, B. L.; Chifotides, H. T.; Bera, J. K.; Bacsa, J.; Koomen, J. M.; Russell, D. H.; Dunbar, K. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127 (37), 12909–12923.
- (79) Fujita, M.; Ibukuro, F.; Yamaguchi, K.; Ogura, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117 (14), 4175–4176.
- (80) Stang, P. J.; Cao, D. H.; Saito, S.; Arif, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 6273–6283.
- (81) Eryazici, I.; Moorefield, C. N.; Newkome, G. R. *Chem. Rev.* **2008**, 108 (6), 1834–1895.
- (82) Debata, N. B.; Tripathy, D.; Chand, D. K. *Coord. Chem. Rev.* **2012**, 256 (17–18), 1831–1945.
- (83) Saha, M. L.; Yan, X.; Stang, P. J. *Acc. Chem. Res.* **2016**, 49, 2527–2539.
- (84) Chen, J.-S.; Zhao, G.-J.; Cook, T. R.; Sun, X.-F.; Yang, S.-Q.; Zhang, M.-X.; Han, K.-L.; Stang, P. J. *J. Phys. Chem. A* **2012**, 116, 9911–9918.
- (85) Chen, J.-S.; Zhao, G.-J.; Cook, T. R.; Han, K.-L.; Stang, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 6694–6702.
- (86) Pollock, J. B.; Schneider, G. L.; Cook, T. R.; Davies, A. S.; Stang, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135 (37), 13676–13679.
- (87) Colomban, C.; Szalóki, G.; Allain, M.; Gómez, L.; Goeb, S.; Sallé, M.; Costas, M.; Ribas, X. *Chem. Eur. J.* **2017**, 23, 3016–3022.
- (88) Croué, V.; Goeb, S.; Szalóki, G.; Allain, M.; Sallé, M. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2016**, 55, 1746–1750.
- (89) Goeb, S.; Bivaud, S.; Croué, V.; Vajpayee, V.; Allain, M.; Sallé, M. *Materials (Basel)*. **2014**, 7, 611–622.
- (90) Bivaud, S.; Goeb, S.; Balandier, J.-Y.; Chas, M.; Allain, M.; Sallé, M. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2014**, 2440–2448.

- (91) Bivaud, S.; Balandier, J.-Y.; Chas, M.; Allain, M.; Goeb, S.; Sallé, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 11968–11970.
- (92) Bivaud, S.; Goeb, S.; Croué, V.; Dron, P. I.; Allain, M.; Sallé, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 10018–10021.
- (93) Thomas, J. A. *Dalt. Trans.* **2011**, *40* (45), 12005–12016.
- (94) Shanmugaraju, S.; Jadhav, H.; Patil, Y. P.; Mukherjee, P. S. *Inorg. Chem.* **2012**, *51*, 13072–13074.
- (95) He, M.-L.; Wu, S.; He, J.; Abliz, Z.; Xu, L. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 2605–2608.
- (96) Raynal, M.; Ballester, P.; Vidal-Ferran, A.; Van Leeuwen, P. W. N. M. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 1734–1787.
- (97) Kohyama, Y.; Murase, T.; Fujita, M. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 7811–7813.
- (98) Noh, T. H.; Hong, W.; Lee, H.; Jung, O.-S. *Dalt. Trans.* **2015**, *44*, 787–794.
- (99) Zhao, C.-W.; Ma, J.-P.; Liu, Q.-K.; Yu, Y.; Wang, P.; Li, Y.-A. *Green Chem.* **2013**, *15*, 3150–3154.
- (100) Vivekananda, K. V.; Dey, S.; Maity, D. K.; Bhuvanesh, N.; Jain, V. K. *Inorg. Chem.* **2015**, *54*, 10153–10162.
- (101) Ahmad, N.; Younus, H. A.; Chughtai, A. H.; Verpoort, F. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *44* (1), 9–25.
- (102) Cook, T. R.; Vajpayee, V.; Lee, M. H.; Stang, P. J.; Chi, K.-W. *Acc. Chem. Res.* **2013**, *46* (11), 2464–2474.
- (103) Lewis, J. E. M.; Gavey, E. L.; Cameron, S. a.; Crowley, J. D. *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 778–784.
- (104) Schmidt, A.; Molano, V.; Hollering, M.; Pöthig, A.; Casini, A.; Kühn, F. E. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 2253–2256.
- (105) Terenzi, A.; Ducani, C.; Blanco, V.; Zerzankova, L.; Westendorf, A. F.; Peinador, C.; Quintela, J. M.; Bednarski, P. J.; Barone, G.; Hannon, M. J. *Chem. - Eur. J.* **2012**, *18* (35), 10983–10990.
- (106) Zheng, Y. R.; Suntharalingam, K.; Bruno, P. M.; Lin, W.; Wang, W.; Hemann, M. T.; Lippard, S. J. *Inorg. Chim. Acta* **2016**, *452*, 125–129.
- (107) Mishra, A.; Ravikumar, S.; Hong, S. H.; Kim, H.; Vajpayee, V.; Lee, H.; Ahn, B.; Wang, M.; Stang, P. J.; Chi, K.-W. *Organometallics* **2011**, *30* (23), 6343–6346.
- (108) Domarco, O.; Lötsch, D.; Schreiber, J.; Dinhof, C.; Van Schoonhoven, S.; García, M. D.; Peinador, C.; Keppler, B. K.; Berger, W.; Terenzi, A. *Dalt. Trans. An Int. J. Inorg. Chem.* **2017**, *46* (2), 329–332.
- (109) Kieltyka, R.; Englebiegne, P.; Fakhoury, J.; Autexier, C.; Moitessier, N.; Sleiman, H. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130* (31), 10040–10041.
- (110) Grishagin, I. V.; Pollock, J. B.; Kushal, S.; Cook, T. R.; Stang, P. J.; Olenyuk, B. Z. *PNAS* **2014**, *111* (52), 18448–18453.
- (111) Bourissou, D.; Guerret, O.; P. Gabbai, F.; Bertrand, G. *Chem. Rev.* **2000**.
- (112) Hopkinson, M. N.; Richter, C.; Schedler, M.; Glorius, F. *Nature* **2014**, *510*, 485–496.
- (113) Zhong, R.; Pöthig, A.; Haslinger, S.; Hofmann, B.; Raudaschl-Sieber, G.; Herdtweck, E.; Herrmann, W. A.; Kühn, F. E. *Chempluschem* **2014**, *79*, 1294–1303.
- (114) Quagliano, J. V.; Schubert, L. *Chem. Rev.* **1952**, *50* (2), 201–260.
- (115) Heckenroth, M.; Neels, A.; Stoeckli-Evans, H.; Albrecht, M. *Inorg. Chim. Acta* **2006**, *359* (6), 1929–1938.
- (116) Kumar, A.; Katari, M.; Ghosh, P. *Polyhedron* **2013**, *52*, 524–529.
- (117) López-Vidal, E. M.; Blanco, V.; García, M. D.; Peinador, C.; Quintela, J. M. *Org.*

- Lett.* **2012**, 14 (2), 580–583.
- (118) Xiao, X. Q.; Jia, A. Q.; Lin, Y. J.; Jin, G. X. *Organometallics* **2010**, 29 (21), 4842–4848.
- (119) Riederer, S. K. U.; Gigler, P.; Högerl, M. P.; Herdtweck, E.; Bechlars, B.; Herrmann, W. a.; Kühn, F. E. *Organometallics* **2010**, 29, 5681–5692.
- (120) Ahrens, S.; Zeller, A.; Taige, M.; Strassner, T.; Chemie, P. O.; V, T. U.; Dresden, D.-. *Organometallics* **2006**, 25 (20), 5409–5415.
- (121) Henkelis, J. J.; Carruthers, C. J.; Chambers, S. E.; Clowes, R.; Cooper, A. I.; Fisher, J.; Hardie, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136 (41), 14393–14396.
- (122) Chen, C.; Chen, W.; Qiu, H. *Dalt. Trans.* **2012**, 41 (43), 13405–13412.
- (123) Peris, E. *Chem. Rev.* **2016**.
- (124) Kantchev, E. A. B.; O'Brien, C. J.; Organ, M. G. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2007**, 46 (16), 2768–2813.
- (125) Boeda, F.; Nolan, S. P. *Annu. Rep. Prog. Chem., Sect. B (Organic Chem.)* **2008**, 104, 184–210.
- (126) Hou, X. F.; Wang, Y. N.; Göttker-Schnetmann, I. *Organometallics* **2011**, 30 (1), 6053–6056.
- (127) Schwarz, J.; Böhm, V. P. W.; Gardiner, M. G.; Grosche, M.; Herrmann, W. a.; Hieringer, W.; Raudaschl-Sieber, G. *Chem. - A Eur. J.* **2000**, 6 (10), 1773–1780.
- (128) Scherg, T.; Schneider, S. K.; Frey, G. D.; Schwarz, J.; Herdtweck, E.; Herrmann, W. a. *Synlett* **2006**, 2894–2907.
- (129) Herrmann, W. a; Reisinger, C.; Spiegler, M. *J. Organomet. Chem.* **1998**, 557, 93–96.
- (130) Oehninger, L.; Rubbiani, R.; Ott, I. *Dalt. Trans.* **2013**, 42 (10), 3269–3284.
- (131) Liu, W.; Gust, R. *Coord. Chem. Rev.* **2016**, 329, 191–213.
- (132) Chtchigrovsky, M.; Eloy, L.; Jullien, H.; Saker, L.; Ségal-Bendirdjian, E.; Poupon, J.; Bombard, S.; Cresteil, T.; Retailleau, P.; Marinetti, A. *J. Med. Chem.* **2013**, 56 (5), 2074–2086.
- (133) Patil, S. A.; Patil, S. A.; Patil, R.; Keri, R. S.; Budagumpi, S.; Balakrishna, G. R.; Tacke, M. *Futur. Med. Chem.* **2015**, 7 (10), 1305–1333.
- (134) Uesugi, H.; Tsukuda, T.; Takao, K.; Tsubomura, T. *Dalt. Trans.* **2013**, 42 (20), 7396–7403.
- (135) Unger, Y.; Zeller, A.; Taige, M. a; Strassner, T. *Dalt. Trans.* **2009**, 4786–4794.
- (136) Winkel, R. W.; Dubinina, G. G.; Abboud, K. A.; Schanze, K. S. *Dalt. Trans.* **2014**, 43, 17712–17720.

3. TÉCNICAS EXPERIMENTALES.

3.1. DISOLVENTES Y REACTIVOS.

3.1.1. Disolventes.

Durante el desarrollo de este trabajo se han empleado los siguientes disolventes, purificados en su caso como se indica:

- 1-Butanol (Panreac, 99.5%).
- Acetona (Panreac, 99.5%).
- Acetonitrilo (Panreac, 99.6%).
- Ácido acético (Aldrich, 99.8%).
- Agua ultrapura (Milli-Q).
- Diclorometano (Panreac, 99.8%).
- Dietiléter (Panreac, 99.7%).
- Diisopropiléter (Panreac, 99.0%).
- Dimetilsulfóxido^a (Panreac, 99.9%).
- Etanol absoluto (Panreac, 99.5%).
- Hexano (Panreac, 95%).
- Nitrobenceno (Panreac, 99.9%).
- Nitrometano (Panreac, 99.5%).
- Tetrahidrofurano (Panreac, 99.5%).
- Tolueno^b (Panreac, 99.5%).

^a Cuando se utilizó seco, se presecó sobre MgSO_4 previa destilación a vacío recogiendo sobre tamices moleculares activados.

^b Se empleó previa deshidratación por reflujo sobre hilo de sodio/benzofenona y destilación bajo atmósfera de argón.

Para la realización de los espectros de RMN de los compuestos se utilizaron como disolventes deuterados: cloroformo deuterado CDCl_3 (SDS, 99,8%) y dimetilsulfóxido deuterado $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ (SDS, 99,8%), D_2O (euriso-top, 99.96 % D).

3.1.2. Reactivos.

Se utilizaron los reactivos listados a continuación, tal y como han sido suministrados por los respectivos proveedores:

Sales de metales de transición.

- Acetato de paladio (II) (Johnson Matthey, 46.7% Pd).
- Bromuro de platino (II) (Alfa Aesar, 99.9%).
- Nitrato de plata (I) (Alfa Aesar, 99.9%).
- $[\text{Pt}(\mu\text{-Cl})(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)]_2$ (sintetizado en el laboratorio).
- Tetracloroplatinato potásico (Johnson Matthey, 46.7% Pt).
- Trifluorometanosulfonato de plata (Aldrich, 99%).

Fosfinas.

- Trifenilfosfina (Fluka, 97%).
- Bis(2-difenilfosfinoetil)fenilfosfina: **trifos** (Aldrich, 97%).

Otros reactivos inorgánicos.

- Acetato sódico trihidrato (Panreac, 99%).
- Acetato sódico (Aldrich, 99%).
- Celita (Fluka).
- Hexafluorofosfato potásico (Acros Organicas, 99.0%).

Reactivos Orgánicos.

- 1,5-Dihidroxinaftaleno (Aldrich, 97%).
- 2-Acetilpiridina (Aldrich, 99%).
- 2-Clorofenilhidracina hidrocloreto (Aldrich, 97%).
- 2,2'-Bipiridina (Aldrich, 99%).
- 2,2'-Bipirimidina (Aldrich, 97%).
- 2,4-Diclorofenilhidrazina (Aldrich, 98%).

- 3-Cloro-6-hidracinopiridacina (Aldrich, 97%).
- 3-Clorofenilhidrazina (Aldrich, 97%).
- 3,4-Dimetilacetofenona (Alfa Aesar, 98%).
- 4-Dimetilaminopiridina (Aldrich, 99%).
- Dibromometano (Fluka, 98.5%).
- Fenilhidracina (Aldrich, 97%).
- *N*-metilimidazol (Acros Organics, 99%).

3.2. TÉCNICAS DE CARACTERIZACIÓN.

La caracterización estructural de los compuestos sintetizados se ha hecho de acuerdo con los resultados obtenidos mediante las técnicas que se exponen a continuación.

3.2.1. Espectroscopía de RMN.

Los espectros de RMN de ^1H , $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$ y de $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$ se registraron en los espectrofotómetros BRUKER AV-300F (300.0 MHz para ^1H , 282.2 MHz para ^{19}F , 121.5 MHz para $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$, 75.5 MHz para $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$), y BRUKER AC-500F (500.0 MHz para ^1H , 202.5 MHz para $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$, 125.8 MHz para $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$).

El procesado de los espectros se llevó a cabo usando el programa MestRe Nova.

3.2.2. Espectroscopía de IR.

Los espectros ATR se realizaron en un espectrómetro de infrarrojo BRUKER VECTOR 22 con accesorio para ATR en un rango de frecuencias de 4000 a 400 cm^{-1} . Los espectros de infrarrojo se registraron en un espectrómetro Satellite FTIR en la zona 4000 a 400 cm^{-1} , preparándose las muestras como pastillas en KBr.

3.2.3. Espectrometría de masas.

Los espectros FAB, de baja resolución, se registraron en un espectrómetro de masas de sector magnético ThermoMAT95XP, utilizando como matriz 3-nitrobencilalcohol (3-NBA).

Los espectros ESI fueron realizados en un espectrómetro de masas ESI-Q-q-TOF: modelo Qstar Elite, marca Applied Biosystems.

3.2.4. Medidas de conductividad.

Las medidas de conductividad se llevaron a cabo a temperatura ambiente en un conductivímetro CRISON modelo GLP 32 provisto de compensador automático de temperatura, empleando disoluciones 10^{-3} mol/L de los complejos correspondientes en acetonitrilo, nitrobenceno y nitrometano.

3.2.5. Medidas de ultravioleta.

Los espectros de UV-Vis han sido obtenidos con un espectrofotómetro Jasco V-650.

3.2.6. Difracción de rayos X de monocristal.

Las medidas de difracción de rayos-X se llevaron a cabo con un difractómetro Bruker X8 APEXII, con tubo de molibdeno, fuente de foco fino y monocromador de grafito. Las estructuras han sido resueltas por métodos directos y refinadas utilizando el método de mínimos cuadrados de matriz completa frente a F^2 (SHELX-97 integrado en la suite WINGX). Los átomos de H (excepto los de los disolventes) fueron colocados en posiciones ideales con $U_{\text{eg}}(\text{H}) = 1.2U_{\text{eg}}(\text{C})$. Los átomos de H de las moléculas de disolvente fueron colocados en posiciones ideales con $U_{\text{eg}}(\text{H}) = 1.5U_{\text{eg}}(\text{C})$.

3.2.7. Métodos computacionales.

Los cálculos presentados en el capítulo 4 han sido llevado a cabo por el profesor Dr. Vicente Ojea Cao. Para ello empleó el programa Gaussian 09¹. La optimización de las geometrías de los reactivos, intermedios, productos y estados de transición se obtuvieron utilizando el método M06, el cual emplea el funcional híbrido de Tuhlar y Zao², utilizando un conjunto base I (BS1). Con BS1, los electrones del core del Pt son descritos a través del ECP relativista destricto por

Stuttgart/Cologne (ECP60MDF, incluyendo 60 electrones del núcleo) y el conjunto base doble-zeta asociado (ECP60MDF_VDZ) para los electrones más externos^{3, 4}. Todos los otros átomos (C, H, Cl, N y O) se describen con el conjunto base doble- ζ de Dunning^{5, 6, 7} (cc-pVDZ, como se implementa en Gaussian 09). Las estructuras moleculares se optimizaron sin restricciones, con la consideración opcional de una molécula de disolvente (n-butanol), en fase gas y en disolución (usando M06/BS1 y (SCRF)M06/BS1, respectivamente). Para los cálculos en disolución, se utilizó un modelo de solvatación continuo polarizable con la ecuación integral (IEF-PCM)^{8, 9} tal y como se implementa en Gaussian 09. Se usaron parámetros IEF-PCM para n-butanol puro como disolvente (constante dieléctrica de 17.332) y radio atómico del campo de fuerza universal para los radios atómicos del soluto. Las frecuencias vibracionales se calcularon analíticamente al mismo nivel para asegurar que cada mínimo de energía es un verdadero mínimo local (todas las frecuencias positivas) y que cada estado de transición tiene una única frecuencia imaginaria (valor negativo en la matriz hessiana). Estos cálculos también se utilizaron para determinar la diferencia entre las energías libres y electrónicas (G-E), las cuales se incluyen en la energía vibracional de punto-cero, las correcciones térmicas y entrópicas en las condiciones de reacción (1 atm y 315.15 K). Las coordenadas intrínsecas de reacción (IRC)¹⁰ se usaron para verificar la conexión de estructuras de transición relevantes con sus respectivos mínimos de energía.

Las energías de punto-único en disolución se calcularon sobre las estructuras optimizadas en fase gas usando el método M06 con la corrección de dispersión de Grimme¹¹ (función "damping" D3), un conjunto base extendido (BS2) y el modelo de solvatación de polarización continua (IEF-PCM). Con BS2, los átomos de C, H, Cl, N y O se describen el conjunto base triple- ζ de Dunning (maug-cc-pV(T+d)Z)^{12, 13, 14} y el Pt se describe con ECP60MDF con el conjunto base triple- ζ asociado (ECP60MDF_AVTZ)^{3, 4}. Se realizaron análisis de la población natural, orbitales de enlace natural (NBO) y análisis de la teoría de perturbaciones de segundo orden sobre estructuras optimizadas en fase disolvente al mismo

nivel ((SCRF)M06+D3/BS2//((SCRF) M06/BS1) con el software NBO (version 3.1)^{15, 16} como se incluye en Gaussian 09. Todas las energías mostradas en el texto son energías libres de solutos en fase condensada, que se calcularon añadiendo las correcciones termodinámicas (G-E) "bottom-of-the-well" a las energías electrónicas calculadas en disolución. Las energías de los intermedios y estados de transición junto con los subproductos se indican con respecto a los compuestos de partida (ligandos **a-d**) y reactivos ([PtCl₄]⁻² y acetato o n-BuOH para algunas vías).

Para evaluar la energía de las interacciones de apilamiento, se obtuvieron los dímeros formados por dos moléculas apiladas a partir de las estructuras cristalinas de **1e-dmso** y CDS ref-cod. IGIHIQ y se realizaron cálculos de punto-único utilizando los híbridos funcionales de Tao, Perdew, Staroverov y Scuseria (TSPP)¹⁷ con la corrección de dispersión de Grimme¹¹ (función "damping" D3) y las nuevas formulaciones del conjunto de base triple- ζ de Alrich (def2-TZVP)¹⁸. Para estos cálculos, el error de superposición del conjunto base se eliminó mediante la corrección de contrapeso¹⁹ implementada en Gaussian 09.

Los cálculos NCI se han realizado con el software NCIPLOT versión 3.0²⁰. Las isosuperficies NCI se obtuvieron a partir de densidades SCF y / o promoleculares calculadas sobre geometrías optimizadas en fase disolvente (a nivel (SCRF)M06/BS1) y para el monómero y dímero en la estructura cristalina de **1e-dmso**. Las densidades de SCF se calcularon usando el método M06 en conjunción con el cálculo relativista escalar de segundo orden de Douglas-Kroll-Hess²¹ y todo el conjunto de base de polarización doble- ζ (DZP-DKH)^{22, 23}. Se construyeron densidades promoleculares a partir de las posiciones atómicas almacenadas en los archivos de coordenadas xyz implementadas en NCIPLOT. Las regiones NCI se visualizaron con el software Visual Molecular Dynamics versión 1.9.3²⁴.

Las estructuras descritas en el capítulo 5 fueron optimizada por medio de cálculos DFT empleando el funcional B3LYP. Las geometrías se optimizaron en el vacío y en agua sin ningún tipo de restricción geométrica usando los conjuntos base

estándar 3-21G y 6-31G(d) para describir los átomos de C, H, N y O. Debido a que no existe un buen conjunto base que describa explícitamente todos los electrones para el Pd, en estos cálculos se hizo uso del potencial efectivo de la base de Wadt y Hay (Los Alamos ECP) incluido en el conjunto base LanL2DZ²⁵. El ECP LanL2DZ incluye los 28 electrones más internos en el *core*, tratando explícitamente los 18 electrones más externos. El empleo de ECP tiene la ventaja de que reduce el coste computacional del cálculo, y además se tienen en cuenta, hasta cierto punto, los efectos relativistas, que se supone son importantes a partir del cuarto período de la tabla periódica.

Las geometrías iniciales se construyeron utilizando el programa GaussView 09 así como distancias y ángulos de enlace estándar. Los puntos estacionarios encontrados en las curvas de energía potencial, como resultado de la optimización de las geometrías, han sido caracterizados mediante análisis de frecuencias para confirmar que corresponden a mínimos de energía y no a estados de transición.

- (1) J., F. M.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Caricato, M.; Li, X.; P., H. H.; Izmaylov, A. F.; Bloino, J.; Zheng, G.; Sonnenberg, J. L.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Montgomery, J. A. J.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M.; Heyd, J. J.; Brothers, E.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Rega, N.; Millam, J. M.; Klene, M.; Knox, J. E.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Zakrzewski, V. G.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Farkas, Ö.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cioslowski, J.; Fox, D. J. Wallingford CT 2009.
- (2) Zhao, Y.; Truhlar, D. G. *Theor. Chem. Acc.* **2008**, *120*, 215–241.
- (3) Figgen, D.; Peterson, K. A.; Dolg, M.; Stoll, H.; Figgen, D.; Peterson, K. A.; Dolg, M.; Stoll, H. *J. Chem. Phys.* **2009**, *130*, 164108.
- (4) ECP de Stuttgart/Cologne y conjuntos base asociados obtenidos de la web del grupo (<http://www.tc.uni-koeln.de/PP/index.en.html>) tal y como estaban en Marzo del 2016.
- (5) Dunning, T. H. *J. Chem. Phys.* **1989**, *90* (2), 1007–1023.
- (6) Kendall, R. A.; Dunning, T. H.; Robert, J.; Harrison, R. J. *J. Chem. Phys.* **1992**, *96* (9), 6796–6806.
- (7) Woon, D. E.; Dunning, T. H. *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 1358–1371.
- (8) Cancès, E.; Mennucci, B.; Tomasi, J. *J. Chem. Phys.* **1997**, *107*, 3032–3041.
- (9) Tomasi, J.; Mennucci, B.; Cammi, R. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2999–3093.
- (10) Fukui, K. *Acc. Chem. Res.* **1981**, *14* (12), 363–368.
- (11) Grimme, S.; Antony, J.; Ehrlich, S.; Krieg, H. *J. Chem. Phys.* **2010**, *132*, 154104.
- (12) Papajak, E.; Leverentz, H. R.; Zheng, J.; Truhlar, D. G. *J. Chem. Theory Comput.* **2009**, *5*, 1197–1202.
- (13) Papajak, E.; Truhlar, D. G. *J. Chem. Theory Comput.* **2010**, *6*, 597–601.
- (14) Schuchardt, K. L.; Didier, B. T.; Elsethagen, T.; Sun, L.; Gurumoorthi, V.; Chase, J.; Li, J.; Windus, T. L. *J. Chem. Inf. Model* **2007**, *47*, 1045–1052.
- (15) Glendenning, E. D.; Reed, A. E.; Carpenter, J. E.; Weinhold, F. .
- (16) Reed, A. E.; Weinstock, R. B.; Weinhold, F. *J. Chem. Phys.* **1985**, *83*, 735–746.
- (17) Tao, J.; Perdew, J. P. *Phys. Rev. Lett.* **2003**, *91* (14), 146401.
- (18) Weigend, F.; Ahlrichs, R. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2005**, *7*, 3297–3305.
- (19) Boys, S. F.; Bernardi, F. *Mol. Phys.* **1970**, *19* (4), 533–566.
- (20) Contreras-García, J.; Johnson, E. R.; Keinan, S.; Chaudret, R.; Piquemal, J.-P.; Beratan, D. N.; Yang, W. *J. Chem. Theory Comput.* **2011**, *7*, 625–632.
- (21) Jansen, G.; Hess, B. A. *Phys. Rev. A* **1989**, *39* (11), 6016–6017.
- (22) Jorge, F. E.; Neto, A. C.; Camiletti, G. G.; Machado, S. F. *J. Chem. Phys.* **2009**, *130*, 64108.
- (23) Berrêdo, R. C. de; Jorge, F. E. *J. Mol. Structure THEOCHEM* **2010**, *961*, 107–112.
- (24) Humphrey, W.; Dalke, A.; Schulten, K. *J.*

Mol. Graph. **1996**, *14*, 33–38,
(<http://www.ks.uiuc.edu/Research/vmd/>).

- (25) Hay, P. J.; Wadt, W. R. *J. Chem. Phys.*
1985, *82* (1), 270–283.

4. PREPARACIÓN Y CARACTERIZACIÓN DE PLATINOCICLOS DERIVADOS DE HIDRAZONAS TRIDENTADAS [C,N,N] DE ACETOFENONA Y ACETILPIRIDINA.

A continuación se presenta la síntesis de una serie de nuevos complejos de Pt(II) derivados de ligandos hidrazonas actuando con distinta denticidad, así como el estudio de la reactividad de algunos de dichos compuestos con ligandos fosfina. La reacción de las hidrazonas **a** y **d** con K_2PtCl_4 en *n*-butanol/agua a 100 °C da lugar a los compuestos de coordinación mononucleares **1a** y **1d** con los ligandos hidrazona actuando como bidentados quelato [N,N]. El tratamiento de estas especies con acetato sódico en *n*-butanol a 100 °C, conduce a la obtención de los correspondientes compuestos ciclometalados **2a** y **2d** tras la activación del enlace C-H. Sin embargo, la reacción de las hidrazonas **b** y **c** con K_2PtCl_4 , en condiciones de reacción análogas, conduce directamente a la formación de las especies ciclometaladas **2b** y **2c**. A través de cálculos DFT se intentó comprender esta diferente reactividad de los ligandos, estudiando el posible mecanismo de reacción de los mismos con K_2PtCl_4 , el cual sugiere que la formación del ciclometalado tiene lugar a través de un mecanismo de sustitución electrófila aromática, por lo que la sustitución que presenta el anillo fenílico, afecta enormemente a la reactividad del mismo frente a la activación del enlace C-H para la formación del ciclometalado correspondiente. Por otra parte, se determinó que la presencia de acetato en el medio de reacción, favorece la desprotonación del N-H y facilita la activación electrofílica C-H. El complejo **1e** fue preparado de forma análoga, y se llevó a cabo un estudio de la reactividad haciéndolo reaccionar con diferentes fosfinas terciarias, para dar lugar a nuevos complejos mononucleares y trinucleares. La estructura cristalina obtenida por difracción de rayos X de uno de estos complejos muestra interesantes interacciones π - π entre anillos quelato y anillos aromáticos con una separación entre centroides de 3.599(3) Å y una energía de apilamiento calculada de -25.05 kcal/mol.

4.1. INTRODUCCIÓN.

Como ya se comentó previamente, la química de los complejos ciclometalados ha experimentado un gran desarrollo que ha conducido a la preparación de numerosos ejemplos. Es muy usual clasificar estos compuestos de acuerdo al metal, a los átomos donadores o al tamaño del anillo metalado, siendo los más estudiados los metalociclos de paladio¹⁻⁵ con anillos de cinco miembros. Sin embargo, la síntesis de los análogos de platino, normalmente requiere tiempos de reacción y temperaturas mayores por lo que son menos frecuentes. Entre los ciclometalados, se conocen numerosos ejemplos de compuestos ciclometalados de hidrazonas de Pd⁶⁻¹⁰ y también otros menos numerosos con otros metales, como Hg¹¹, Mn¹² o Ru¹³, en los que los ligandos hidrazona actúan como bidentados [C, N] o tridentados [C, N, N'], [C, N, O] y [C, N, S], pero hasta donde

nosotros sabemos, no se conocen caso de análogos de Pt (II) publicados en la bibliografía.

Por otro lado, los complejos ciclometalados presentan un buen número de aplicaciones como la síntesis de nuevas especies orgánicas u organometálicas^{14, 15}, especies mesogénicas¹⁶⁻¹⁹ materiales fotoactivos^{20, 21, 16} o como promotores de entornos de coordinación poco usuales²². En particular, es sabido que los complejos de platino (II) exhiben propiedades electroluminiscentes de gran utilidad para el diseño de diodos emisores de luz (LEDs) y en muchos casos estos complejos son especies ciclometaladas derivadas de ligandos tridentados [C, N, N] o [N, C, N]²³⁻²⁶. Por otra parte, los complejos de platino han sido ampliamente estudiados como fármacos antineoplásicos²⁷⁻³⁰, muchos de los cuales son ciclometalados^{31, 32} y un número considerable de ellos están relacionados estructuralmente con hidrazonas, actuando como ligandos tridentados³³⁻³⁵.

Los apéndices contienen la caracterización detallada de todos los compuestos: RMN 1D, datos cristalográficos y datos relativos a los cálculos DFT.

En el pasado, nuestro grupo de investigación centró sus esfuerzos en la síntesis de complejos ciclometalados de Pd(II) y Pt(II) derivados de ligandos tridentados y bidentados, como por ejemplo las bases de Schiff, que reaccionan con sales de Pd(II) para dar especies ciclometaladas mononucleares en las cuales el ligando actúa como tridentado [C, N, N']³⁶⁻³⁹. También hemos estudiado la síntesis y reactividad de complejos ciclometalados derivados de pirimidin y piridinhidrazonas en los cuales el ligando actúa tricoordinando al centro metálico⁴⁰. Además, se conocen otros ejemplos de derivados ciclometalados de acetil o fenilpiridin fenilhidrazonas actuando como ligandos [C, N, N'] reportados por nuestro grupo⁴¹ o por otros grupos de investigación^{6, 9, 10, 42-45}.

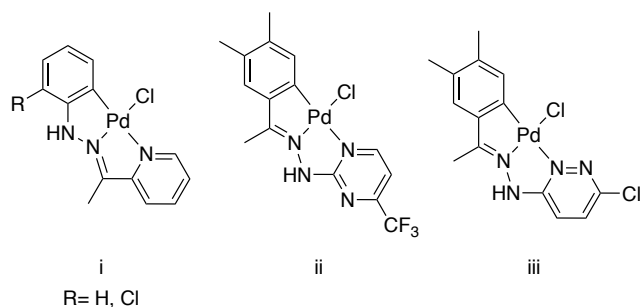


Figura 1. Ejemplos de ciclometalados de Pd (II) con ligandos hidrazonas sintetizadas por nuestro grupo de investigación.

Cuando se lleva a cabo la reacción entre estos compuestos ciclometalados con dos anillos fusionados sobre el centro metálico, un anillo quelato y otro ciclometalado, con ligandos mono- o polidentados se provoca la apertura, por lo general, del anillo quelato; sin embargo, el modo de coordinación de la hidrazona no se modifica si previamente a la reacción con el ligando se añaden sales de Ag(I), y se extrae un coligando cloruro de la esfera de coordinación del centro metálico, quedando una posición vacante. La rotura de los enlaces Pd-N sólo se observó cuando se usó la trifosfina $(\text{Ph}_2\text{PCH}_2\text{CH}_2)_2\text{PPh}$ (trifos)^{22, 46}.

Un aspecto importante a destacar de estas especies, es la existencia de interacciones intramoleculares π - π ⁴⁰ que se observaron en las estructuras cristalinas de los compuestos ii e iii (**Figura 1**) cuya importancia se ha visto recientemente demostrada en campos como la síntesis de polímeros de coordinación o agregados supramoleculares

de coordinación⁴⁷⁻⁴⁹, y sólo una pequeña parte de los artículos publicados demuestran que este tipo de interacciones también tiene lugar en anillos metalocíclicos⁵⁰⁻⁵⁵. Recientemente, se ha descrito la aplicación de estas interacciones en el campo de la química supramolecular con complejos planocuadrados de Pt (II)⁵⁶.

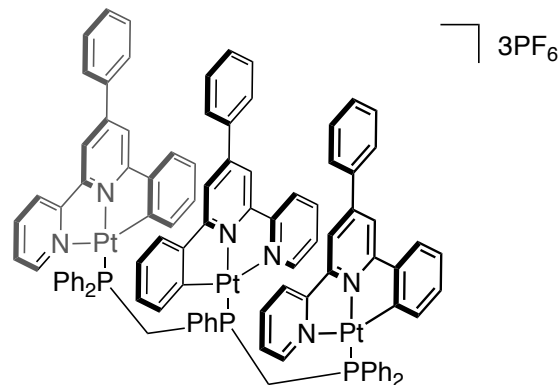


Figura 2. Ciclometalado de Pt (II) con interacciones π - π inter e intramoleculares⁵⁶.

Además, el concepto de aromaticidad es fundamental para explicar la naturaleza de las interacciones π - π y es posible demostrarla siguiendo múltiples criterios: estructurales, energéticos, de reactividad o desplazamientos químicos de RMN⁵⁷. Esta evaluación de la aromaticidad es particularmente compleja cuando están envueltos anillos metalocíclicos (los que contienen al menos un átomo metálico). Con esto en mente, el término "metaloaromaticidad"^{58, 59} ha sido propuesto para explicar numerosas propiedades de los quelatos metálicos que se asemejan a los de una molécula aromática "al uso"⁶⁰.

Ghedini *et al* han sugerido que la existencia de apilamiento π es una evidencia estructural de la metaloaromaticidad⁶¹ y este tipo de interacciones ha sido poco descrito en metalociclos que contienen anillos ciclometalados [C, N] de Pd(II) con ligandos hidrazonas o azobenceno^{10, 61}.

Por lo tanto, con todo lo que antecede, y en vista de las potenciales aplicaciones de los complejos con hidrazonas tridentadas que tienen apilamiento π , y teniendo en cuenta además la falta de ejemplos con platino como átomo central, decidimos estudiar la síntesis y reactividad de este tipo de complejos.

A continuación presentamos el estudio de la reacción de ciclometalación de diversos ligandos hidrazonas derivadas de acetofenona y acetilpiridina promovidas por PtCl_4^{2-} , para dar lugar a complejos ciclometalados de Pt(II) con el ligando actuando como tridentado quelato [C, N, N']. Además, dado que las pequeñas diferencias estructurales, a parte de otros factores, parecen inducir grandes cambios en la reactividad frente a la activación C-H, quisimos estudiar todas las posibles vías de reacción a través de cálculos DFT, para intentar entender el mecanismo envuelto en dicho proceso, y de este modo conocer los factores que rigen dicha reactividad. Todos los resultados al respecto, son fruto de una colaboración con el profesor Dr. Vicente Ojea Cao.

Por otro lado, dentro del estudio de reactividad llevado a cabo con uno de los compuestos ciclometalados frente a ligandos fosfina, se describen los complejos obtenidos con la fosfina tridentada trifos actuando ésta como quelato y como puente $\mu_3\text{-Ph}_2\text{P}(\text{CH}_2)_4\text{PPh}_2$ (poco común)^{62, 63}, contando para este último con la estructura cristalina obtenida por rayos X de monocristal.

En los complejos en los que se observan interacciones $\pi\text{-}\pi$ entre anillos que involucran al metal se ha llevado a cabo una discusión a partir de un punto de vista estructural y usando métodos computacionales, también realizados por el profesor Ojea.

4. 2. EXPERIMENTAL. MÉTODOS DE SÍNTESIS.

4.2.1. Síntesis de los ligandos a-c y de los compuestos derivados de los mismos.

4.2.1.1. Síntesis de los ligandos a-c.

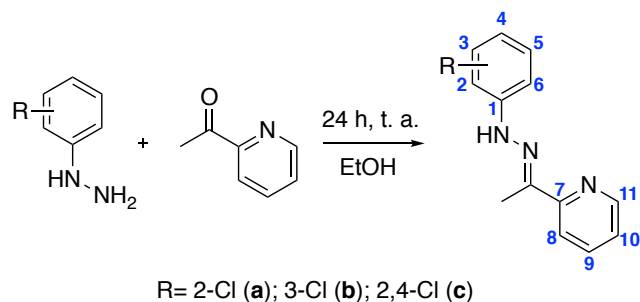


Figura 3. Síntesis del ligando **a**.

Una mezcla equimolar de la correspondiente hidrazina y 2-acetilpiridina en 50 mL de etanol se agita 24 h a temperatura ambiente. Transcurrido ese tiempo, se filtra el sólido amarillo formado, se purifica triturándolo con 15 mL de Etanol y 10 mL de Et_2O y finalmente se seca a vacío. En la **Tabla 1** se indican las cantidades utilizadas en cada caso.

	hidrazina	2-acetilpiridina	% Rend.
a	2-clorofenilhidrazina 2 g, 11.17 mmol	1.35 g, 11.17 mmol	78
b	3-clorofenilhidrazina 2 g, 11.17 mmol	1.35 g, 11.17 mmol	90
c	2,4-diclorofenilhidrazina 2 g, 9.37 mmol	1.13 g, 9.37 mmol	88

Tabla 1. Cantidades y rendimientos para la síntesis de los ligandos **a-c**.

Ligando **a**.

^1H RMN (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ = 8.91 (s, 1H, NH), 8.74 (d, 1H, $^3J(\text{H}_{11}\text{H}_{10})$ = 5.4 Hz, H_{11}), 8.32 (m, 2H, H_9/H_{10}), 7.99 (dd, 1H, $^3J(\text{H}_8\text{H}_9)$ = 8.2 Hz, $^4J(\text{H}_8\text{H}_{10})$ = 1.3 Hz, H_8), 7.73 (m, 1H, H_3), 7.44 (dd, 1H, $^3J(\text{H}_6\text{H}_5)$ = 8.0 Hz, $^4J(\text{H}_6\text{H}_4)$ = 1.4 Hz, H_6), 7.35 (td, 1H, $^3J(\text{H}_5\text{H}_6)$ = 7.7 Hz, $^4J(\text{H}_5\text{H}_3)$ = 1.4 Hz, H_5), 6.98 (td, 1H, $^3J(\text{H}_4\text{H}_5)$ = 7.7 Hz, $^4J(\text{H}_4\text{H}_6)$ = 1.4 Hz, H_4), 2.47 (s, 3H, Me).

^{13}C RMN (75 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$): δ = 151.2 (C_7), 144.9 (C_{11}), 143.3 ($\text{C}=\text{N}$), 140.5 (C_1), 129.9 (C_9), 128.6 (C_3/C_5), 124.9 (C_{10}), 122.9, 122.6 (C_4/C_8), 119.1 (C_2), 116.9 (C_6), 11.7 (Me).

Análisis elemental. Calc. para $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{Cl}$: C, 63.5; H, 4.9; N, 17.1. Exp.: C, 63.4; H, 4.7; N, 17.2.

IR (cm^{-1} , FTIR): ν ($\text{C}=\text{N}$) 1609f, ν (N-H) 3265m

Conductividad molar: Λ_m = 43.7 $\text{S cm}^2 \text{mol}^{-1}$ (en nitrometano).

Ligando b.

(90% rend.).

^1H RMN (500 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$): δ = 10.44 (s, 1H, NH), 8.71 (m, 1H, H_{11}), 8.39 (t, 1H, $^3J(\text{H}_8\text{H}_9)$ = 8.1 Hz, H_9), 8.25 (d, 1H, $^3J(\text{H}_8\text{H}_9)$ = 8.1 Hz, H_8), 7.74 (t, 1H, $^3J(\text{H}_9\text{H}_{10}, \text{H}_{10})$ = 7.9 Hz), 7.65 (s br, 1H, H_2), 7.48 (m, 1H, H_4), 7.29 (t, 1H, $^3J(\text{H}_4\text{H}_5)$ = 8.1 Hz, H_5), 6.91 (dd, 1H, $^3J(\text{H}_5\text{H}_6)$ = 8.1 Hz, $^4J(\text{H}_4\text{H}_6)$ = 1.2 Hz, H_6) 2.41 (s, 3H, Me).

^{13}C RMN (125 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$): δ = 150.4 (C=N), 145.8 (C_1), 144.2 (C_9), 143.7 (C_{11}), 135.6 (C_7), 133.8 (C_3), 130.6 (C_5), 124.0 (C_{10}), 122.6 (C_8), 120.3 (C_6), 113.4 (C_2), 112.7 (C_4), 18.53 (Me).

Análisis elemental. Calc. para $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{Cl}$: C, 63.5; H, 4.9; N, 17.1. Exp.: C, 63.2; H, 4.6; N, 17.1.

FAB-MS: m/z = 246.1 $[(\text{L})\text{H}]^+$.

IR (cm^{-1} , FTIR): ν (C=N) 1590f, ν (N-H) 3037m.

Ligando c.

(88% rend.).

^1H RMN (500 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$): δ = 8.99 (s, 1H, NH), 8.75 (dd, 1H, $^3J(\text{H}_{10}\text{H}_{11})$ = 5.7 Hz, $^4J(\text{H}_9\text{H}_{11})$ = 1.6 Hz, H_{11}), 8.31 (td, 1H, $^3J(\text{H}_8\text{H}_9)$ = 8.0 Hz, $^4J(\text{H}_9\text{H}_{11})$ = 1.6 Hz, H_9), 8.32 (d, 1H, $^3J(\text{H}_8\text{H}_9)$ = 8.0 Hz, H_8), 8.06 (d, 1H, $^3J(\text{H}_5\text{H}_6)$ = 8.8 Hz, H_6), 7.80 (m, 1H, H_{10}), 7.59 (d, 1H, $^4J(\text{H}_3\text{H}_5)$ = 2.3 Hz, H_3), 7.40 (dd, 1H, $^3J(\text{H}_5\text{H}_6)$ = 8.8 Hz, $^4J(\text{H}_3\text{H}_5)$ = 2.3 Hz, H_5), 2.46 (s, 3H, Me).

^{13}C RMN (125 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$): δ = 150.4 (C_7), 144.5 (C_{11}), 144.3 (C_9), 140.9 (C=N), 139.8 (C_1), 129.2 (C_3), 128.6 (C_5), 125.6 (C_4), 125.2 (C_{10}), 123.4 (C_8), 119.8 (C_2), 118.2 (C_6), 22.3 (Me).

FAB-MS: m/z = 280.0 $[(\text{L})\text{H}]^+$; 244.0 $[(\text{L}-\text{Cl})]^+$.

Análisis elemental. Calc. para $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{Cl}_2$: C, 53.7; H, 4.1; N, 15.6. Exp.: C, 53.2; H, 4.6; N, 16.4.

IR (cm^{-1} , FTIR): ν (C=N) 1605f, ν (N-H) 3070m

4.2.1.2. Síntesis de los complejos 1a y 1c.**Síntesis del complejo 1a.**

Método 1: K_2PtCl_4 , 100 °C, 24h, Ar, 1-BuOH/ H_2O , (93% rend.)

Método 2: K_2PtCl_4 , 60 °C, 24h, Ar, EtOH/ H_2O , (56% rend.)

Método 3: $[\text{Pt}(\eta^3\text{-alil})(\mu\text{-Cl})_2]$, 60 °C, 24h, Ar, tolueno (66% rend.)

Método 1

En un tubo Schlenk se añaden el ligando **a** (1.00 g, 4.07 mmol), K_2PtCl_4 (1.40 g, 3.39 mmol) y 0.1 cm^3 de agua y 50 cm^3 de 1-butanol. El tubo se cierra bajo atmósfera de Ar y se calienta a 100 °C durante 24 h. Después de enfriar a temperatura ambiente se filtra el sólido ocre formado, se tritura con 1-butanol (15 cm^3) y Et_2O (10 cm^3) y finalmente se seca a vacío (93% rend.).

Método 2

Se añaden lentamente 13.5 cm^3 de etanol lentamente a una disolución de K_2PtCl_4 (100 mg, 0.241 mmol) en 2.5 cm^3 de agua. A la fina suspensión rosada resultante se le añade un ligero exceso del ligando **a** (67 mg, 0.274 mmol) y la mezcla resultante se calienta 24 h a 60 °C en atmósfera de Ar. El sólido ocre formado se filtra, se lava como etanol (10 cm^3) y se seca a vacío (56% rend.).

Método 3

En un tubo Schlenk se añade el ligando **a** (42 mg, 0.174 mmol), $[\text{Pt}(\eta^3\text{-alil})(\mu\text{-Cl})_2]$ (50 mg, 0.088 mmol) junto con 50 cm^3 de tolueno seco, se purga con Ar, se sella el tubo y se calienta a 60 °C durante 24 h. Tras enfriar a temperatura ambiente, se filtra el sólido ocre resultante de la reacción y se tritura con tolueno (10 cm^3) y con Et_2O (10 cm^3) y finalmente se seca a vacío (66% rend.).

^1H RMN (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$): δ = 9.41 (dd, 1H, $^3J(\text{H}_{11}\text{H}_{10})$ = 5.8 Hz, $^4J(\text{H}_{11}\text{H}_9)$ = 0.9 Hz, H_{11}), 8.73 (s, 1H, NH), 8.45 (td, 1H, $^3J(\text{H}_9\text{H}_{10})$ = 7.9 Hz, $^4J(\text{H}_9\text{H}_{11})$ = 1.5 Hz, H_9), 8.26 (dd, 1H, $^3J(\text{H}_8\text{H}_9)$ = 8.0 Hz, $^4J(\text{H}_8\text{H}_{10})$ = 0.8 Hz, H_8), 7.97(m, 1H, H_{10}), 7.50 (dd, 1H, $^3J(\text{H}_3\text{H}_4)$ = 7.8 Hz, $^4J(\text{H}_3\text{H}_5)$ = 1.4 Hz, H_3), 7.26 (td, 1H, $^3J(\text{H}_5\text{H}_6)$ = 7.8 Hz, $^4J(\text{H}_5\text{H}_3)$ = 1.4 Hz, H_5), 7.07 (td, 1H,

$^3J(\text{H}_4\text{H}_5) = 7.8 \text{ Hz}$, $^4J(\text{H}_4\text{H}_6) = 1.4 \text{ Hz}$, H_4), 6.87 (m, 1H, H_6), 2.30 (s, 3H, Me).

^{13}C RMN (75 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$): $\delta = 176.8$ (s, $\text{C}=\text{N}$), 156.6 (s, C_7), 148.9 (s, C_{11}), 141.0 (s, C_9), 140.3 (s, C_1), 130.4, 129.8, 129.2, 128.3, 123.8 (s, $\text{C}_3/\text{C}_4/\text{C}_5/\text{C}_8/\text{C}_{10}$), 120.8 (s, C_2), 115.5 (s, C_6), 16.9 (s, Me).

FAB-MS: $m/z = 532.9$ $[(\text{L})\text{PtCl}_2\text{Na}]^+$, 498.0 $[(\text{L})\text{PtClNa}]^+$, 476.0 $[(\text{L})\text{PtCl}]^+$, 440.0 $[(\text{L})\text{Pt}]^+$.

Análisis elemental. Calc. para $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{Cl}_3\text{Pt}$: C, 30.5; H, 2.4; N, 8.2. Exp.: C, 30.4; H, 2.5; N, 8.7.

IR (cm^{-1} , FTIR): $\nu(\text{C}=\text{N})$ 1588m, $\nu(\text{N-H})$ 3255h.

Conductividad molar: $\Lambda_m = 22.9 \text{ S cm}^2 \text{ mol}^{-1}$ (en nitrometano).

Síntesis del complejo 1c.

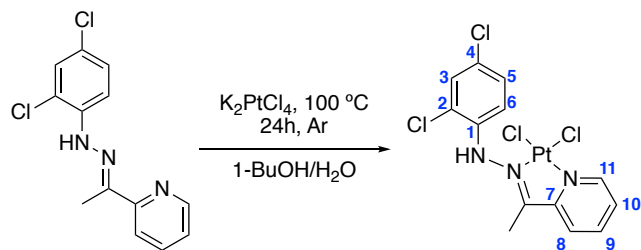


Figura 4. Síntesis del complejo 1c.

El compuesto **1c** se preparó siguiendo el **Método 1** utilizado para la síntesis del complejo **1a** y se obtiene como un sólido naranja (48% rend.).

^1H RMN (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$): $\delta = 9.44$ (dd, 1H, $^3J(\text{H}_{10}\text{H}_{11}) = 8.1 \text{ Hz}$, $^4J(\text{H}_9\text{H}_{11}) = 1.4 \text{ Hz}$, H_{11}), 8.44 (s, 1H, NH), 8.47 (td, 1H, $^3J(\text{H}_8\text{H}_9) = 7.8 \text{ Hz}$, $^4J(\text{H}_9\text{H}_{10}) = 1.5 \text{ Hz}$, H_9), 8.30 (dd, 1H, $^3J(\text{H}_8\text{H}_9) = 8.1 \text{ Hz}$, $^4J(\text{H}_8\text{H}_{10}) = 1.4 \text{ Hz}$, H_8), 7.99 (m, 1H, H_{10}), 7.65 (d, 1H, $^3J(\text{H}_3\text{H}_5) = 2.3 \text{ Hz}$, H_3), 7.30 (dd, 1H, $^3J(\text{H}_5\text{H}_6) = 8.8 \text{ Hz}$, $^4J(\text{H}_3\text{H}_5) = 2.4 \text{ Hz}$, H_5), 6.95 (d, 1H, $^3J(\text{H}_5\text{H}_6) = 8.8$, H_6), 2.34 (s, 3H, Me)

^{13}C RMN (75 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$): $\delta = 178.1$ ($\text{C}=\text{N}$), 156.0 (C_7), 148.5 (C_{11}), 140.4 (C_9), 139.8 (C_4), 129.4 (C_{10}), 129.1 (C_8), 128.9 (C_3), 127.6 (C_5), 125.8 (C_1), 120.7 (C_2), 116.2 (C_6), 16.2 (Me).

HR-ESI-MS: $m/z = \text{calc. para } \text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{Cl}_3\text{Pt}$, 508.9672 $[\text{M}-\text{Cl}]^+$; exp., 508.9651; error, -1.9 ppm.

ESI-MS: $m/z = 548.9$ $[\text{M}+\text{CH}_3\text{CN}-\text{Cl}]^+$.

Análisis elemental. Calc. para $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{Cl}_4\text{Pt}$: C, 28.6; H, 2.0; N, 7.7. Exp.: C, 28.9; H, 2.2; N, 7.6.

IR (cm^{-1} , FTIR): $\nu(\text{C}=\text{N})$ 1586d, $\nu(\text{N-H})$ 3266m.

4.2.1.3. Síntesis de los ciclometalados 2a-2c.

Síntesis del ciclometalado 2a

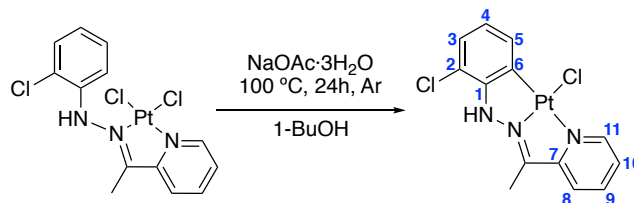


Figura 5. Síntesis del ciclometalado 2a.

Se añaden el complejo **1a** (100 mg, 0.195 mmol), acetato sódico trihidratado (26 mg, 0.195 mmol) y 50 cm^3 de 1-butanol a un tubo Schlenk que se sella y se purga con Ar. La mezcla resultante se agita 24 h a 100 $^{\circ}\text{C}$. Finalizada la reacción y después de enfriar, se filtra el sólido obtenido y se tritura con 1-BuOH (10 cm^3) y Et_2O (10 cm^3), obteniéndose el producto final como un sólido marrón que se seca a vacío (99% rend.).

^1H RMN (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$): $\delta = 10.16$ (s, 1H, $^3J(\text{NHpt}) = 33.2 \text{ Hz}$, NH), 8.59 (dd, 1H, $^3J(\text{H}_{11}\text{H}_{10}) = 4.9 \text{ Hz}$, $^4J(\text{H}_{11}\text{H}_9) = 1.6 \text{ Hz}$, H_{11}), 8.14 (dt, 1H, $^3J(\text{H}_9\text{H}_{10}) = 7.9 \text{ Hz}$, $^4J(\text{H}_9\text{H}_{11}) = 1.6 \text{ Hz}$, H_9), 7.78 (m, 2H, H_8/H_{10}), 7.04 (dd, 1H, $^3J(\text{H}_5\text{Pt}) = 18.0 \text{ Hz}$, $^3J(\text{H}_5\text{H}_4) = 7.7 \text{ Hz}$, $^4J(\text{H}_5\text{H}_3) = 1.3 \text{ Hz}$, H_5), 6.93 (dd, 1H, $^3J(\text{H}_3\text{H}_4) = 7.7 \text{ Hz}$, $^4J(\text{H}_3\text{H}_5) = 1.3 \text{ Hz}$, H_3), 6.67 (t, 1H, $^3J(\text{H}_4\text{H}_3) = 7.7 \text{ Hz}$, H_4), 2.32 (s, 3H, Me).

^{13}C RMN (75 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$): $\delta = 160.2$ ($\text{C}=\text{N}$), 153.9, 152.7 (C_1/C_7), 148.0 (C_{11}), 141.3 (C_9), 132.3 (C_4), 128.1, 125.4, 125.3 ($\text{C}_3/\text{C}_8/\text{C}_{10}$), 127.4 (C_6), 122.1 (C_5 , $^2J(\text{C}_5\text{Pt}) = 28.5 \text{ Hz}$), 112.5 (C_2), 14.2 (Me).

ESI-MS: $m/z = 481.06$ $[\text{M}+\text{CH}_3\text{CN}-\text{Cl}]^+$, 469.30 $[\text{M}+\text{MeOH}-\text{Cl}]^+$.

Análisis elemental. Calc. para $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{Cl}_2\text{Pt}$: C, 32.8; H, 2.3; N, 8.8. Exp.: C, 32.6; H, 2.4; N, 8.6.

IR (cm^{-1} , FTIR): $\nu(\text{C}=\text{N})$ 1596m, $\nu(\text{N-H})$ 3271d.

Conductividad molar: $\Lambda_m = 0.37 \text{ S cm}^2 \text{ mol}^{-1}$ (en nitrobenzeno).

Síntesis del ciclometalado 2b.

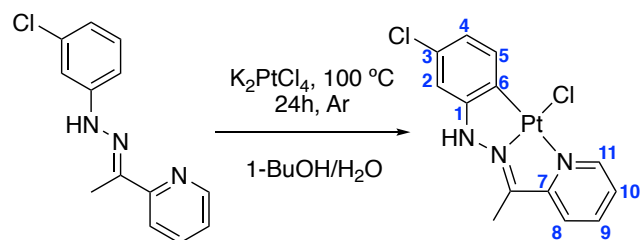


Figura 6. Síntesis del ciclometalado 2c.

El compuesto **2b** se prepara utilizando el **Método 1** empleado para la síntesis del complejo **1a**, y se obtiene como un sólido de color verde oscuro (35% rend.).

RMN ^1H (500 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$): $\delta = 9.45$ (dd, 1H, $^4J(\text{H}_{10}\text{H}_{11}) = 5.7 \text{ Hz}$, $^3J(\text{H}_9\text{H}_{11}) = 1.5 \text{ Hz}$, H_{11}), 8.84 (s, 1H, NH), 8.47 (td, 1H, $^3J(\text{H}_8\text{H}_9) = 7.8 \text{ Hz}$, $^4J(\text{H}_6\text{H}_{11}) = 1.5 \text{ Hz}$, H_9), 8.30 (dd, 1H, $^3J(\text{H}_8\text{H}_9) = 7.8 \text{ Hz}$, $^4J(\text{H}_8\text{H}_{10}) = 1.4 \text{ Hz}$, H_8), 7.99 (m, 1H, H_{10}), 7.65 (d, 1H, $^4J(\text{H}_2\text{H}_4) = 2.4 \text{ Hz}$, H_2), 7.31 (dd, 1H, $^3J(\text{H}_4\text{H}_5) = 8.8 \text{ Hz}$, $^4J(\text{H}_4\text{H}_2) = 2.4 \text{ Hz}$, H_4), 6.96 (d, 1H, $^3J(\text{H}_4\text{H}_5) = 8.8 \text{ Hz}$, H_5), 2.34 (s, 3H, Me).

^{13}C RMN (125 MHz, dmso): $\delta = 178.6$ (C=N), 156.5 (C_7), 149.0 (C_{11}), 140.9 (C_9), 140.7 (C_1), 140.3 (C_3), 128.1 (C_4), 129.9, 129.3, 128.6 ($\text{C}_2/\text{C}_8/\text{C}_{10}$), 126.3 (C_6), 121.2 (C_5), 116.7 (C_2), 16.7 (Me).

HR-ESI-MS m/z : $[\text{MH}]^+$ calc. para $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{Pt}$ 475.0056; exp. 475.0021; error, -6.2407 ppm; $[\text{M}-\text{Cl}]^+$ calc. para $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{ClN}_3\text{Pt}$ 439.0283; exp. 440.0234; error, -5.2 ppm.

Análisis elemental. Calc. para $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{Cl}_2\text{Pt}$: C, 32.8; H, 2.3; N, 8.8. Exp.: C, 32.9; H, 2.6; N, 8.6.

IR (cm^{-1} , FTIR): ν (C=N) 1589f, ν (N-H) 3253m.

Síntesis del ciclometalado 2c.

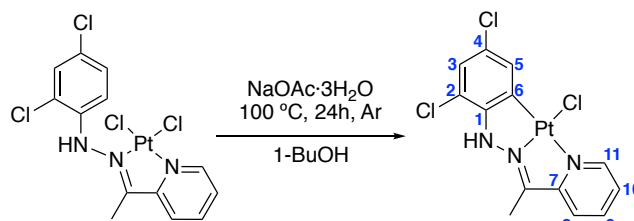


Figura 7. Síntesis del ciclometalado 2c.

El compuesto **2c** se preparó de manera similar al compuesto **2a** y se obtuvo como un sólido rojo teja (27% rend.).

^1H RMN (500 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$): $\delta = 10.34$ (s, 1H, NH, $^3J(\text{NHPt}) = 30.3 \text{ Hz}$), 8.59 (dd, 1H, $^3J(\text{H}_{10}\text{H}_{11}) = 5.2 \text{ Hz}$, $^4J(\text{H}_9\text{H}_{11}) = 1.7 \text{ Hz}$, H_{11}), 8.17 (dt, 1H, $^3J(\text{H}_9\text{H}_{10}) = 7.9 \text{ Hz}$, $^4J(\text{H}_9\text{H}_{11}) = 1.7 \text{ Hz}$, H_9), 7.83 (d, 1H, $^3J(\text{H}_8\text{H}_9) = 8.0 \text{ Hz}$, H_8), 7.99 (m, 1H, H_{10}), 7.10 (d, 1H, $^4J(\text{H}_3\text{H}_5) = 2.3 \text{ Hz}$, H_4), 6.99 (dd, 1H, $^3J(\text{H}_5\text{Pt}) = 22.2 \text{ Hz}$, $^4J(\text{H}_3\text{H}_5) = 2.3 \text{ Hz}$, H_5), 2.34 (s, 3H, Me).

^{13}C RMN (125 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$): $\delta = 159.6$ (C_7), 153.2 (C=N), 152.4 (C_4), 147.8 (C_{11}), 141.0 (C_9), 130.8 (C_5), 128.6 (C_1), 127.9 (C_{10}), 125.3 (C_8), 124.1 (C_6), 123.7 (C_3), 112.4 (C_2), 13.8 (Me).

ESI-MS: $m/z = 515.0$ $[(\text{L}-\text{H})\text{Pt}(\text{CH}_3\text{CN})]^+$.

Análisis elemental. Calc. para $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_3\text{Cl}_3\text{Pt}$: C, 30.6; H, 1.9; N, 8.2. Exp.: C, 30.9; H, 2.0; N, 8.3.

IR (cm^{-1} , FTIR): ν (C=N) 1597f, ν (N-H) 3292d.

4.2.2. Síntesis del ligando d y de los compuestos derivados del mismo.

4.2.2.1. Síntesis del ligando d.

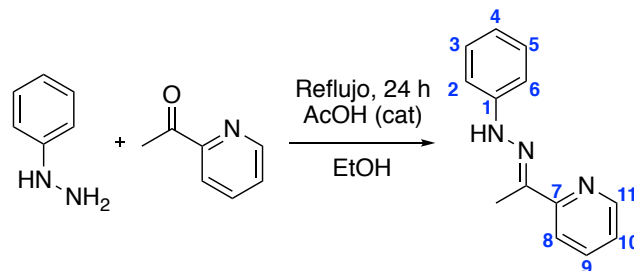


Figura 8. Síntesis del ligando d.

Una mezcla de fenilhidrazina (1.02g, 9.43 mmol) y 2-acetilpiridina (1.14 g, 9.43 mmol) junto con 0.1 cm^3 de ácido acético y 50 cm^3 de etanol se agita a reflujo durante 24 horas. Finalizada la

reacción se deja enfriar la mezcla, se evapora el disolvente a presión reducida y el sólido obtenido se filtra, se tritura con Et₂O y se seca a vacío, dando lugar al producto final como un sólido amarillo (62 % rend.).

RMN ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO): δ = 9.49 (s, 1H, NH), 8.53 (m, 1H, ³J(H₁₁H₁₀)= 4.9 Hz, H₁₁), 8.12 (m, 1H, ³J(H₈H₉)= 8.2 Hz, ⁴J(H₈H₁₀)= 1.0 Hz, H₈), 7.76 (m, 1H, ³J(HH)= 7.8), 7.27 (m, 5H), 6.80 (m, 1H, ³J(HH)= 7.04), 2.36 (s, 3H, Me).

¹³C RMN (75 MHz, (CD₃)₂SO): δ = 156.68 (C₇), 148.74 (C₁₁), 146.00 (C=N), 141.83 (C₁), 136.55 (C₉), 129.41 (C₃/C₅), 122.67 (C₁₀), 119.86, 119.65 (C₄/C₈), 113.49 (C₂/C₆), 11.50 (Me).

Análisis elemental. Calc. para C₁₃H₁₃N₃: C, 73.9; H, 6.2; N, 19.9. Exp.: C, 73.6; H, 6.4; N, 19.8.

IR (cm⁻¹, FTIR): ν (C=N) 1604m, ν (N-H) 3205m.

Conductividad molar: $\Lambda_m = 22.6 \text{ S cm}^2 \text{ mol}^{-1}$ (en nitrometano).

4.2.2.2. Síntesis del complejo 1d.

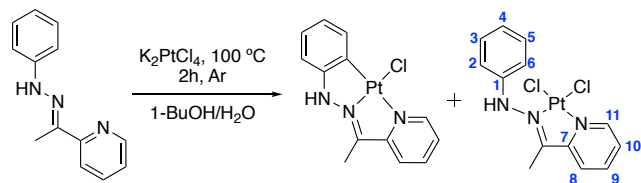


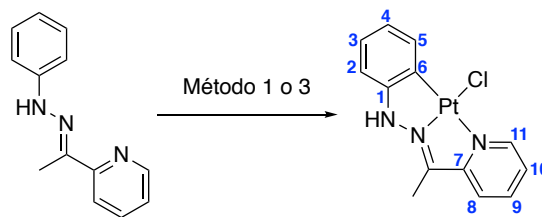
Figura 9. Síntesis del complejo de coordinación 1d.

Cuando se lleva a cabo la reacción entre el ligando **d** y una sal metálica de platino, utilizando el **Método 1** empleado para la obtención de los complejos **1a** y **1c**, pero con un tiempo de reacción de 2 h, se obtiene una mezcla del complejo ciclometalado **2d** y el compuesto de coordinación **1d**. Esta última especie no pudo ser aislada de la mezcla de reacción, pero si fue posible caracterizarla por RMN:

¹H RMN (300 MHz, (CD₃)₂SO): δ = 9.42 (dd, 1H, ³J(H₁₁Pt)= 15.3 Hz, ³J(H₁₁H₁₀)= 5.8 Hz, ⁴J(H₁₁H₉)= 1.0 Hz, H₁₁), 9.03 (s, 1H, ³J(NHPt)= 42.3 Hz, NH), 8.43 (td, 1H, ³J(H₉H₁₀)= 8.0 Hz, ⁴J(H₉H₁₁)= 1.4 Hz, H₉), 8.21 (d, 1H, ³J(H₈H₉)= 8.0 Hz, H₈), 7.94 (m, 1H, ³J(H₁₀H₉)= 7.4 Hz,

³J(H₁₀H₁₁)= 5.8 Hz, ⁴J(H₁₀H₈)= 1.5 Hz, H₁₀), 7.30, 6.92 (m, 5H).

4.2.2.3. Síntesis del ciclometalado 2d.



Método 1: K₂PtCl₄, 100 °C, 24h, Ar, 1-BuOH/H₂O, (91% rend.)

Método 3: [Pt(η³-allyl)(μ-Cl)]₂, 60 °C, 24h, Ar, tolueno (75% rend.)

Figura 10. Síntesis del ciclometalado 2d.

El complejo ciclometalado **2d** se obtiene como un sólido naranja siguiendo el mismo método que para la preparación del compuesto **1a**: **Método 1** (91% rend.) o **Método 3** (75% rend.).

¹H RMN (300 MHz, (CD₃)₂SO): δ = 10.94 (s, 1H, ³J(NHPt)= 42.3 Hz, NH), 8.50 (dd, 1H, ³J(H₁₁H₁₀)= 5.6 Hz, ⁴J(H₁₁H₉)= 1.8 Hz, H₁₁), 8.06 (td, 1H, ³J(H₉H₁₀)= 7.9 Hz, ⁴J(H₉H₁₁)= 1.8 Hz, H₉), 7.64 (m, 2H, H₈/H₁₀), 7.03 (dd, 1H, ⁴J(H₅Pt)= 21.4 Hz, ³J(H₅H₄)= 7.5 Hz, ⁴J(H₅H₃)= 1.4 Hz, H₅), 6.81 (td, 1H, ³J(H₃H₄)= 7.6 Hz, ⁴J(H₃H₅)= 1.3 Hz, H₃), 6.55 (m, 2H, H₂/H₄), 2.36 (s, 3H, Me).

¹³C RMN ¹ (125 MHz, (CD₃)₂SO): δ = 160.82 (C=N), 157.06 (C₇), 147.75 (C₁₁), 145.8 (C₁), 141.1 (C₉), 133.8, 127.0, 125.1, 124.2, 119.9 (C₃/C₄/C₅/C₈/C₁₀), 124.2 (C₆), 108.2 (C₂), 13.3 (Me).

ESI-MS: m/z= 483.08 [(L-H)PtCl·CH₃CN]⁺,

Análisis elemental. Calc. para C₁₃H₁₂N₃ClPt: C, 35.4; H, 2.7; N, 9.5. Exp.: C, 35.6; H, 2.6; N, 9.5.

IR (cm⁻¹, FTIR): ν (C=N) 1594d, ν (N-H) 3201d.

Conductividad molar: $\Lambda_m = 0.31 \text{ S cm}^2 \text{ mol}^{-1}$ (en nitrobencono).

4.2.3. Síntesis del ligando e y de los compuestos derivados del mismo.

4.2.3.1. Síntesis del ligando e.

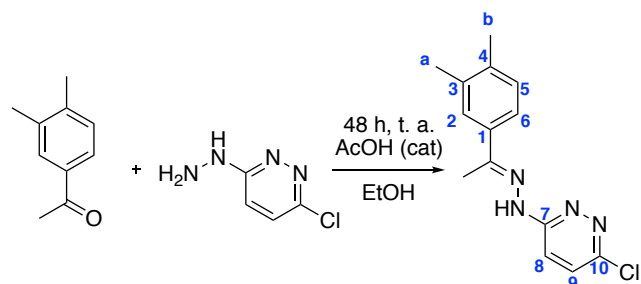


Figura 11. Síntesis del ligando e.

Una mezcla de 3,4-dimetil acetofenona (0.50 g, 3.45 mmol), 0.50 mL de 3-cloro-6-hidrazinopiridazina (3.45 mmol), 0.1 cm³ de ácido acético y 50 cm³ de etanol se agitó durante 48 h a temperatura ambiente. El sólido gris formado se filtró y se lavó con etanol 20 mL (47 % rend.).

¹H RMN (300 MHz, (CD₃)₂SO): 10.56 (s, 1H, NH), 7.66, 7.65 (s, 2H, H₈/H₉), 7.60 (s, 1H, H₂), 7.53 (d, 1H, ³J(H₆H₅)= 7.9 Hz, H₆), 7.14 (d, 1H, ³J(H₆H₅)= 7.9 Hz, H₅), 2.31 (s, 3H, Me(C=N)), 2.26, 2.23 (s, 3H, Me_a/Me_b).

¹³C RMN (75 MHz, (CD₃)₂SO): δ = 164.89 (C=N), 152.70, 152.23 (C₇/C₁₀), 142.11, 141.25, 141.12 (C₁/C₃/C₄), 135.10, 134.63, 131.99, 128.52 (C₂/C₅/C₆/C₉), 121.58 (C₈), 24.73, 24.38 (Me_a/Me_b), 18.87 (Me(C=N)).

Análisis elemental. Calc. para C₁₄H₁₅N₄Cl: C, 61.2; H, 5.5; N, 20.4. Exp.: C, 61.3; H, 5.4; N, 20.3.

IR (cm⁻¹, FTIR): ν (C=N) 1589f, ν (N-H) 3181d.

Conductividad molar: Λ_m = 17.2 S cm² mol⁻¹ (en nitrometano).

4.2.3.2. Síntesis del ciclometalado 1e.

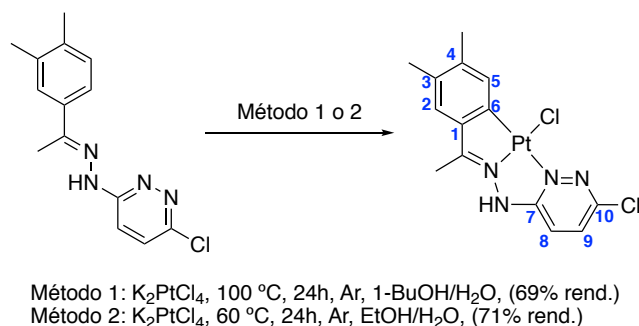
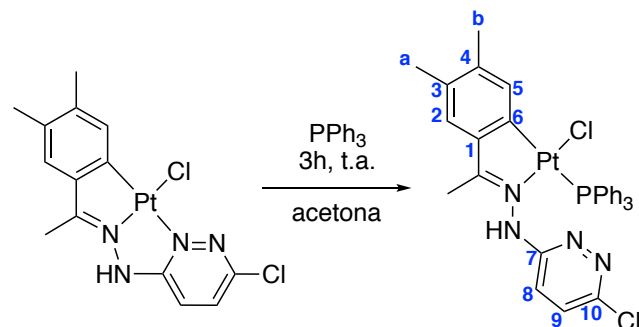


Figura 12. Síntesis del ciclometalado 1e.

El compuesto **1e** se obtuvo como un sólido naranja utilizando el **Método 1** (69% rend.) y el **Método 2** (71% rend.) pero debido a su baja solubilidad sólo pudo ser caracterizado por espectroscopía IR. La elucidación de su estructura se realizó por analogía a otras especies similares y en base a sus derivados con ligandos fosfina, mucho más solubles.

IR (cm⁻¹, FTIR): ν (C=N) 1592d, ν (N-H) 3236d.

4.2.3.3. Síntesis del compuesto 2e.



Se añaden 14 mg de PPh₃ (0.053 mmol) a una suspensión del ciclometalado **1e** (28 mg, 0.055 mmol) en acetona (10 cm³). La mezcla se agita durante 3 h y se evapora el disolvente a presión reducida para dar lugar a un sólido rojo que se recrystaliza en diclorometano/éter (98% rend.).

¹H RMN (300 MHz, (CD₃)₂SO): δ = 10.48 (s, 1H, NH), 8.26, 7.11 (d, 1H, ³J(H₈H₉)= 9.4 Hz, H₈/H₉), 6.67 (s, 1H, H₂), 5.63 (d, 1H, ⁴J(H₅Pt) = 51.6 Hz, H₅), 2.78 (s, 3H, Me(C=N)), 2.02 (s, 3H, Me_a), 1.60 (s, 3H, Me_b).

³¹P-{¹H} RMN (75 MHz, (CD₃)₂SO): δ = 23.61 (s, 1, PPh₃, ¹J(PtP)= 2075.8 Hz).

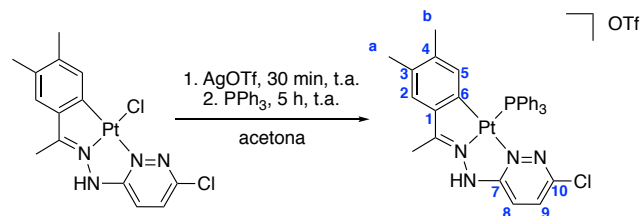
FAB-MS: m/z = 730.2 [(L-H)PtPPh₃]⁺.

Análisis elemental. Calc. para $C_{32}H_{29}N_4Cl_2Pt$: C, 50.1; H, 3.8; N, 7.3. Exp.: C, 50.3; H, 3.8; N, 7.2.

IR (cm^{-1} , FTIR): ν (C=N) 1591d, ν (N-H) 3051d.

Conductividad molar: $\Lambda_m = 0.95 \text{ S cm}^2 \text{ mol}^{-1}$ (en nitrobenzeno).

4.2.3.4. Síntesis del compuesto 3e.



Se añade trifluorometanosulfonato de plata (14 mg, 0.042 mmol) a una suspensión del ciclometalado **1e** (21 mg, 0.042 mmol) en acetona (15 cm^3). La mezcla de reacción se agita 30 min a temperatura ambiente en ausencia de luz y a continuación se le añade PPh_3 (11 mg, 0.042 mmol) y se agita de nuevo durante 5 h. La disolución resultante se filtra sobre celita para eliminar el cloruro de plata precipitado y el disolvente se evapora a presión reducida para dar un sólido rojo que se recrystaliza en diclorometano/hexano (40% rend.).

Este compuesto también se sintetizó por reacción del complejo **2e** con 1 equivalente de AgOTf en acetona (15 cm^3) a temperatura ambiente durante 6 h.

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 11.84 (d, 1H, $^3J(NH_{Pt})=16.5 \text{ Hz}$, $^3J(NHP)=5.4 \text{ Hz}$, NH), 7.22 (d, 1H, $^3J(H_8H_9)=9.4 \text{ Hz}$, H_8/H_9), 6.67 (s, 1H, H_2), 5.67 (d, 1H, $^4J(H_3Pt)=25.8 \text{ Hz}$, $^4J(H_3P)=1.9 \text{ Hz}$, H_3), 2.55 (s, 3H, Me(C=N)), 2.03 (s, 3H, Me_a), 1.61 (s, 3H, Me_b).

$^{31}P\{-^1H\}$ RMN (121.49 MHz, $CDCl_3$): δ = 23.56 (s, 1, PPh_3 , $^1J(PtP)=2085.4 \text{ Hz}$).

FAB-MS: $m/z = 730.1 [(L-H)PtPPh_3-OTf]^+$.

Análisis elemental. Calc. para $C_{33}H_{29}N_4ClPPtF_3SO_3$: C, 45.0; H, 3.3; N, 6.4. Exp.: C, 45.1; H, 3.4; N, 6.2.

IR (cm^{-1} , FTIR): ν (C=N) 1598d, ν (N-H) 3065d; $\nu(CF_3SO_3)$ 1056f, 1157h, 1239m, 1288m.

Conductividad molar: $\Lambda_m = 107 \text{ S cm}^2 \text{ mol}^{-1}$ (en acetonitrilo).

4.2.3.5. Síntesis del compuesto 4e.

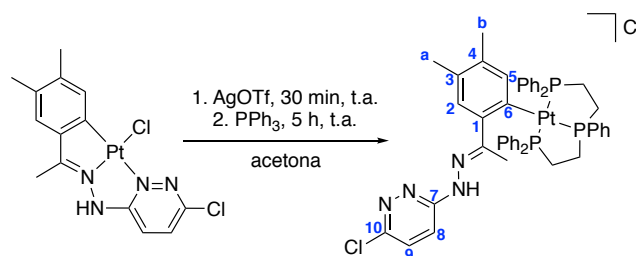


Figura 13. Síntesis del compuesto 4e.

El compuesto **4e** se obtiene como un sólido verde siguiendo un procedimiento similar que el utilizado para la obtención del compuesto **2e** (58% rend.).

1H RMN (300 MHz, $(CD_3)_2SO$): δ = 10.62 (s, 1H, NH), 6.73 (d, 1H, $^3J(H_8H_9)=9.2 \text{ Hz}$, H_8/H_9), 6.50 (sa, 1H, H_2), 5.55 (d, 1H, $^3J(H_3Pt)=16.3 \text{ Hz}$, $^4J(H_3P_{central})=6.3 \text{ Hz}$, H_3), 2.26 (s, 3H, Me(C=N)), 2.03 (s, 3H, Me_a), 1.40 (s, 3H, Me_b).

$^{31}P\{-^1H\}$ RMN (121.49 MHz, $(CD_3)_2SO$): δ = 86.66 (s, 1P, $^1J(PtP)=859.2 \text{ Hz}$, $P_{central}$), 37.12 (s, 2P, $^1J(PtP)=1631.1 \text{ Hz}$, $P_{terminal}$).

FAB-MS: $m/z = 1002.0 [(L-H)Pt(trifos)]^+$.

Análisis elemental. Calc. para $C_{48}H_{47}N_4Cl_2P_3Pt$: C, 55.5; H, 4.6; N, 5.4. Exp.: C, 55.6; H, 4.5; N, 5.2.

IR (cm^{-1} , FTIR): ν (C=N) 1591d, ν (N-H) 3050d.

Conductividad molar: $\Lambda_m = 106 \text{ S cm}^2 \text{ mol}^{-1}$ (en acetonitrilo).

4.2.3.6. Síntesis del compuesto 5e.

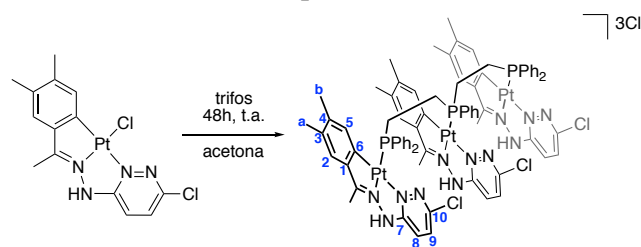


Figura 14. Síntesis del compuesto 5e.

Se añade el ligando trifos ((PPh₂CH₂CH₂)₂PPh, 17.6 mg, 0.033 mmol) a una suspensión del ciclometalado **1e** (50 mg, 0.099 mmol) en acetona (15 cm³). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 48 h y el sólido verde obtenido se separa por filtración y se lava con 10 cm³ de acetona (54% rend.).

¹H RMN (300 MHz, (CD₃)₂SO): 5.49 (s, 1H, H₅), 5.06 (s, 2H, H₅), 2.79 (s, 6H, Me(C=N)), 2.75 (s, 3H, Me(C=N)), 2.02 (s, 6H, Me), 1.94 (s, 3H, Me), 1.53 (s, 6H, Me), 1.21 (s, 3H, Me).

³¹P-{¹H} NMR (121.49 MHz, (CD₃)₂SO): δ = 90.06 (t, 1P, P_{central}), 43.2 (d, 2P, ¹J(PtP)= 1237.3 Hz, ³J(PP)= 2.9 Hz P_{terminal}).

FAB-MS: m/z = 1002.0 [(L-H)Pt(trifos)]⁺; 987.1 [(L-H)Pt]₃(trifos)-2Cl]²⁺.

Análisis elemental. Calc. para C₇₃H₆₉Cl₆N₁₂Pt₃P₃: C, 40.1; H, 3.5; N, 7.9. Exp.: C, 43.7; H, 3.5; N, 8.4%.

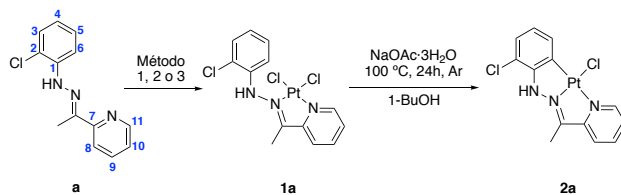
IR (cm⁻¹, FTIR): ν (C=N) 1595m, ν (N-H) 3275m.

4.3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

4.3.1. Preparación de los complejos ciclometalados.

4.3.1.1. Derivados del ligando a.

La reacción de 2-clorofenil hidrazona (**a**) con K₂PtCl₄ en *n*-butanol/agua a 100 °C da lugar al complejo de coordinación [Pt{2-Cl-C₆H₄N(H)N=CMe(C₅H₄N)}(Cl₂)] **1a**. Cuando este compuesto de coordinación se trata con 1 equivalente de acetato sódico en *n*-butanol a 100 °C se obtiene el compuesto ciclometalado [Pt{2-Cl-C₆H₃N(H)N=CMe(C₅H₄N)}(Cl)] **2a** (Figura 15).



Método 1: K₂PtCl₄, 100 °C, 24h, Ar, 1-BuOH/H₂O, (93% rend.); Método 2: K₂PtCl₄, 60 °C, 24h, Ar, EtOH/H₂O, (56% rend.); Método 3: [Pt(η³-allyl)(μ-Cl)]₂, 60 °C, 24h, Ar, tolueno (66% rend.)

Figura 15. Esquema para la obtención de los compuestos **1a** y **2a**.

Probablemente la presencia de base neutraliza el HCl formado tras la activación del enlace C-H y se desplaza el equilibrio de la reacción hacia la derecha, dando lugar al complejo ciclometalado. Se intentó preparar directamente el complejo **2a** añadiendo 1 equivalente de acetato sódico a una mezcla de **a** y K₂PtCl₄ pero se obtuvo una mezcla de los compuestos **1a** y **2a**.

Intentando buscar unas condiciones de síntesis adecuadas que pudieran llevar directamente a la obtención del compuesto ciclometalado **2a**, se probaron otros dos métodos de síntesis distintos: en uno de ellos el ligando se hace reaccionar con la misma sal metálica que la empleada en un primer momento, K₂PtCl₄, pero se varió el disolvente y la temperatura, en concreto se utilizó una mezcla de etanol/agua a 60 °C, condiciones que se utilizan en algunas ocasiones para la obtención de compuestos ciclometalados derivados de ligandos tiosemicarbazonas⁶⁴. El otro método de síntesis utilizado varía la sal metálica y el disolvente, empleando [Pt(η³-allyl)(μ-Cl)]₂ en tolueno seco a 60 °C. En ambos casos la reacción dio lugar a la obtención del compuesto de coordinación **1a**, sin conseguir llevar a cabo la activación del enlace C-H y generar el compuesto ciclometalado **2a**. Cabe comentar que en ningún caso se observa la reacción de adición oxidante sobre el enlace C-Cl para dar lugar a complejos de Pt(IV) tal y como se observó en compuestos similares^{65, 66}.

La coordinación del Pt al nitrógeno imínico en los derivados **1a** y **2a** se pone de manifiesto por el desplazamiento hacia campo alto observado en la señal de los protones metálicos hacia campo alto (*ca.* 0.15 ppm) en los espectros de RMN de protón, con respecto a su posición en el ligando libre. Dicha coordinación se ve corroborada por

el desplazamiento de la banda de tensión $\nu(\text{C}=\text{N})$ entre 13 y 21 cm^{-1} , en ambos compuestos, hacia frecuencias más bajas con respecto al ligando libre **a**, en sus espectros de IR.

Como consecuencia de la coordinación del metal al nitrógeno del anillo piridínico se observa un desplazamiento generalizado de las señales de los protones $\text{H}_8\text{-H}_{11}$ en los espectros de RMN de ^1H de ambos compuestos. Además, en la señal asignada a H_{11} en el compuesto de coordinación **1a** se puede apreciar la presencia de los satélites de acoplamiento con el isótopo de ^{195}Pt para H_{11} .

En cuanto al anillo fenílico éste también sufre cambios tras la coordinación del Pt(II) al ligando. El espectro de RMN de ^1H del complejo **1a** muestra de nuevo un desplazamiento de las señales de sus protones hacia campo alto, a excepción de H_4 , que se mueve a campo bajo. Sin embargo, la ciclometalación de dicho anillo fenílico en el derivado **2a**, como consecuencia de la activación C-H_6 provoca la desaparición de este núcleo, así como un cambio de multiplicidad de las señales vecinas, además del acoplamiento del núcleo H_5 con el isótopo 195 del Pt ($^3J(\text{H}_5\text{Pt}) = 18.0 \text{ Hz}$). La formación del anillo ciclometalado en **2a** se ve corroborada por el desplazamiento hacia campo bajo de la señal correspondiente a C_6 (que ahora es cuaternario), $\text{C}=\text{N}$ y C_1 en el espectro de RMN de ^{13}C .

Con respecto a la señal del grupo NH se observa, comparado con el ligando libre **a**, un desplazamiento hacia campo bajo en el complejo **1a**, mientras que en **2a**, esta resonancia se desplaza en sentido contrario tal y como se observó para los análogos de Pd(II)⁴⁰. Probablemente, este efecto se debe a que en el complejo **1a** la coordinación del Pt al grupo $\text{C}=\text{N}$ retira carga de este nitrógeno haciéndolo más electropositivo, lo que hace que retire más carga del nitrógeno contiguo, desapantallando el protón N-H y desplazándolo hacia campo bajo. Para el caso del ciclometalado **2a**, además del efecto mencionado para **1a**, el grupo N-H forma parte del anillo metalado y adquiere cierto carácter aromático, por lo que este nitrógeno es más rico en electrones comparado con el ligando libre lo que desplaza la señal 1.25 ppm hacia campo bajo. Es destacable que para el

caso del compuesto **2a** la señal NH se encuentra acoplada con el ^{195}Pt .

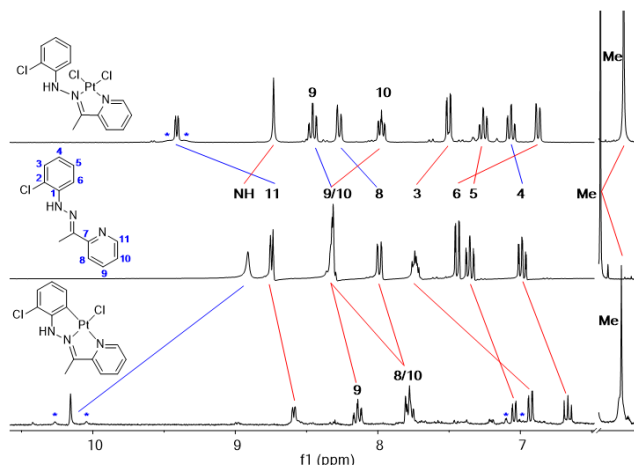


Figura 16. Espectro parcial de RMN de ^1H de los compuestos **1a**, **a** y **2a**. En azul se indican los desplazamientos hacia campo bajo y en rojo hacia campo alto con respecto al ligando libre. Las señales de acoplamiento con ^{195}Pt se indican con asteriscos azules.

En los espectros de masas FAB de ambos compuestos se pueden observar clústeres de picos, con la distribución isotópica del Pt, correspondientes con los fragmentos $[(\text{L})\text{PtCl}_2\text{Na}]^+$ a 533 y $[(\text{L})\text{PtCl}]^+$ 476 uma, para **1a**, y $[(\text{L-H})\text{PtClNa}]^+$ a 498 uma para **2a**, lo que descarta que dichos compuestos pudieran ser dímeros con enlaces Cl puente.

La baja conductividad en nitrometano de ambos complejos corrobora nuevamente la formulación neutra propuesta para los compuestos **1a** y **2a**.

4.3.1.2. Derivados del compuesto d.

Cuando se lleva a cabo la reacción de la *N*-fenil hidrazona **d** con K_2PtCl_4 en *n*-butanol/agua a 100 °C en tiempos superiores a 2 h se obtiene el ciclometalado $[\text{Pt}\{\text{C}_6\text{H}_4\text{N}(\text{H})\text{N}=\text{CMe}(\text{C}_5\text{H}_4\text{N})\}(\text{Cl})]$ **2d**. Este compuesto también se puede obtener empleando el complejo $[\text{Pt}(\eta^3\text{-alil})(\mu\text{-Cl})]_2$ en tolueno seco a 60 °C. Como podemos apreciar, ambos métodos de obtención conducen sistemáticamente al compuesto ciclometalado **2d** y no al complejo de coordinación, lo que no ocurría con el ligando **a**, en donde estas condiciones de síntesis conducen al derivado coordinado.

Los espectros de IR, RMN de ^1H y ^{13}C evidencian de nuevo la tricoordinación del ligando **d** al metal, mostrando analogías con los del compues-

to ciclometalado **2a**, con las naturales diferencias debidas a la diferente sustitución del anillo fenílico. Cabe destacar que la señal de H₅ muestra los satélites correspondientes al acoplamiento con el ¹⁹⁵Pt, lo que evidencia de modo inequívoco que el ligando se encuentra metalado en la posición 6.

Por otra parte, su espectro de masas FAB no muestra señales de la existencia de un posible dímero, observándose en él el fragmento correspondiente a [(L-H)PtCl]⁺ a 440.0 uma.

Con el objetivo de intentar sintetizar el compuesto de coordinación derivado del ligando **d**, repetimos los métodos de síntesis anteriores, pero empleando tiempos de reacción menores a 2 h, obteniéndose como productos finales una mezcla del ciclometalado **2d** y del complejo [Pt{C₆H₃N(H)N=CMe(C₅H₄N)}(Cl₂)] **1d**, el cual no pudo ser aislado. La adición de acetato sódico a esta mezcla de **1d** y **2d** en *n*-butanol, da lugar a la precipitación inmediata de Pt(0) al calentar a 100 °C.

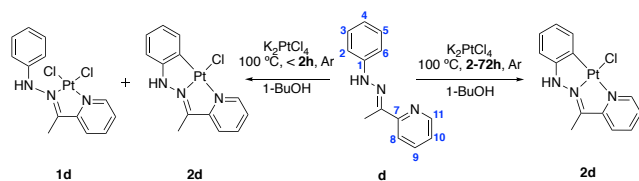


Figura 17. Esquema para la obtención de **1d** y **2d**.

El espectro de RMN de ¹H de la mezcla de compuestos **1d** y **2d**, permite identificar claramente ambas especies. De nuevo podemos observar cómo las señales de los protones del complejo **1d** muestran desplazamientos similares a los de su análogo **1a** en los protones del anillo piridínico y del protón NH. Además, en este caso, no sólo la señal del NH sino también la de H₁₁, presentan los satélites debido al acoplamiento con el ¹⁹⁵Pt (³J(NHpt)= 42.3 Hz, ³J(H₁₁Pt)= 15.3 Hz).

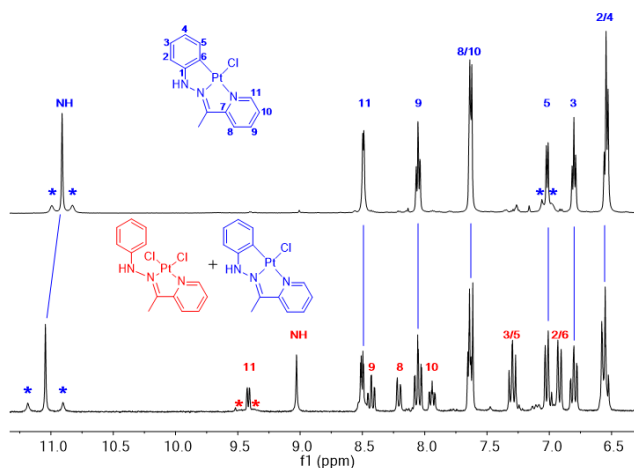


Figura 18. Espectro de RMN de protón de **2d** (arriba) y de la mezcla de **1d** y **2d** (abajo). Las señales de acoplamiento con ¹⁹⁵Pt se indican con asteriscos.

4.3.1.3. Derivados de los compuestos b y c.

La diferente reactividad mostrada por las hidrazonas **a** y **d** frente a la metalación promovida por tetracloroplatinato potásico nos llevó a estudiar en detalle el mecanismo de dicha reacción y el rol que juega el acetato en este proceso a través de cálculos DFT (ver apartado 4.3.4). El conocimiento adquirido a través de esos cálculos nos llevó a explorar esta misma reacción con otros ligandos que presentaran diferente cloro-sustitución en el anillo fenílico, en concreto se escogieron las hidrazonas derivadas de 3-clorofenil (ligando **b**) y 2,4-diclorofenil (ligando **c**) hidrazinas (ver Figura 19). Siguiendo el mismo procedimiento, la reacción del ligando **b** con K₂PtCl₄ en *n*-butanol/agua a 100 °C durante 24 h permite obtener, en analogía con el ligando **d**, el derivado ciclometalado [Pt{3-Cl-C₆H₃N(H)N=CMe(C₅H₄N)}(Cl)], **2b**. Por lo tanto, la metalación del ligando **b** es directa y regio-selectiva en la posición 6, la cual se encuentra en *para* con respecto al sustituyente cloro. Por el contrario, la reacción del ligando **c** en las mismas condiciones da lugar al complejo de coordinación [Pt{2,4-Cl-C₆H₃N(H)N=CMe(C₅H₄N)}(Cl₂)], **1c**, el cual si se trata con acetato sódico en *n*-butanol/agua a 100 °C 24 h da lugar al ciclometalado [Pt{2,4-Cl-C₆H₂N(H)N=CMe(C₅H₄N)}(Cl)], **2c**, en analogía a lo que sucedía con el ligando **a**.

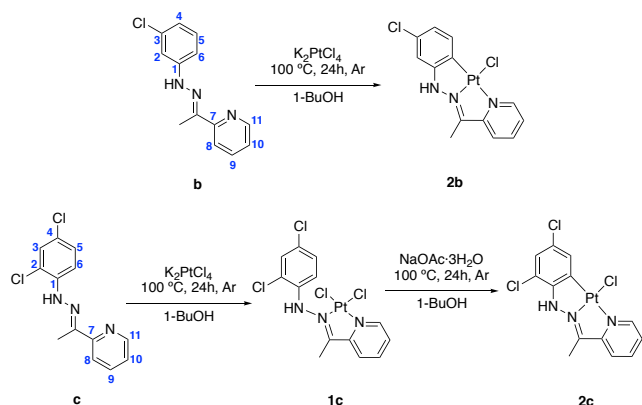


Figura 19. Esquema para la obtención de los compuestos **2b**, **1c** y **2c**.

Los ligandos **a** y **c** mostraron un comportamiento claramente distinto que sus análogos **b** y **d**. Mientras que **b** y **d** reaccionan con K_2PtCl_4 para dar las especies ciclometaladas **2b** y **2d**, **a** y **c** en las mismas condiciones de reacción conducen a la obtención de los complejos de coordinación **1a** y **1c**. A partir de éstos se pueden obtener los correspondientes ciclometalados **2a** y **2c** por calentamiento en presencia de acetato sódico. Esto parece indicar que la activación del enlace C-H en meta a uno o dos sustituyentes electronegativos cloro no puede llevarse a cabo por el tratamiento con K_2PtCl_4 en *n*-butanol/agua. Sin embargo, la activación de C-H puede ser promovida por acetato de sodio, en la segunda etapa de reacción.

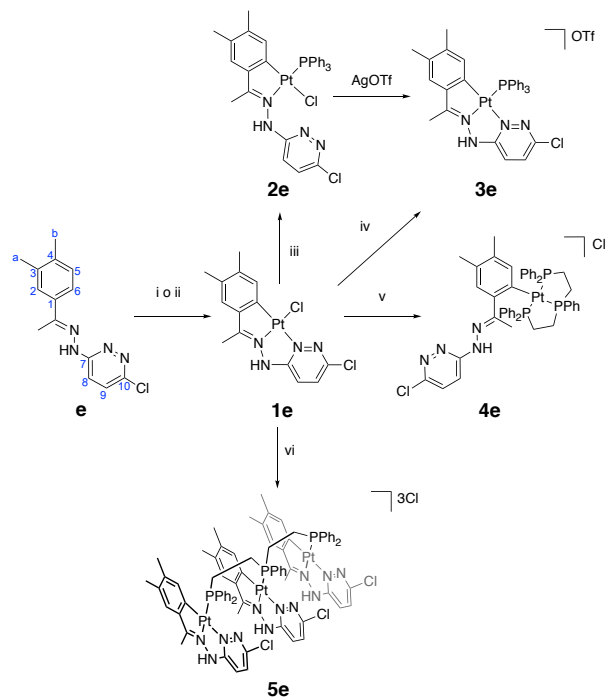
Los complejos **2b**, **1c** y **2c** mostraron características espectroscópicas similares a las descritas para los derivados **a** y **d** (ver apartado 4.2 y apéndices).

4.3.1.4. Derivados del compuesto e.

La reacción del ligando **e** con K_2PtCl_4 en etanol/agua a 60 °C o *n*-butanol/agua a 100 °C durante 24 h da lugar al complejo ciclometalado $[Pt\{(3,4-Me_2-C_6H_2C(Me)=NN(H)(4'-Cl-C_4H_2N_2))\}(Cl)]$ **1e** con el grupo imino en posición *endo*. No fue posible obtener un complejo de coordinación análogo a **1a** y **1c**.

La baja solubilidad del compuesto **1e** impidió su caracterización en disolución, aunque el estudio estructural de sus derivados **2e-5e**, que resultan de la reacción de **1e** con ligandos fosfina, permitieron proponer la estructura de dicho compuesto. Además, la recrystalización de **1e** en dimetilsul-

fóxido condujo a la obtención de cristales de un nuevo compuesto **1e-dms** con el ligando cloruro reemplazado por una molécula de dms y con en el nitrógeno hidrazínico desprotonado.



i: K_2PtCl_4 , 100 °C, 24h, Ar, 1-BuOH/H₂O, (69% rend.); ii: K_2PtCl_4 , 60 °C, 24h, Ar, EtOH/H₂O, (71% rend.); iii: PPh_3 (1:1), acetona (98% rend.); iv: AgOTf, acetona (40% rend.); v: trifos (1:1), acetona (58% rend.); vi: trifos (3:1), acetona (54% rend.).

Figura 20. Esquema de la obtención de **1e** y sus derivados con fosfinas terciarias.

La reacción del ciclometalado **1e** con trifenilfosfina da lugar al compuesto $[Pt\{(3,4-Me_2-C_6H_2C(Me)=NN(H)(4'-Cl-C_4H_2N_2))\}(Cl)(PPh_3)]$, **2e**. El espectro de RMN de protón muestra la aparición de un conjunto de señales en la zona aromática asignadas a los protones fenólicos de la fosfina. Además, este espectro muestra el protón NH como un singlete ancho desplazado hacia campo bajo y la señal asociada al núcleo H₅ acoplada con ^{31}P ($^4J(H_5P) = 51.6$ Hz) y desplazada a campo alto debido al apantallamiento ejercido por las corrientes de anillo de los fenilos de la fosfina⁴⁰, lo que confirma claramente la coordinación de la fosfina. El RMN de ^{31}P muestra un único singlete a 23.6 ppm con satélites de acoplamiento con ^{195}Pt ($^1J(PtP) = 2075.8$ Hz) en consonancia con una disposición *trans* del fósforo y el nitrógeno⁶⁷⁻⁶⁹. El espectro de masas FAB muestra un clúster de picos correspondientes al fragmento $[(L-H)PtPPh_3]^+$ resultado de la pérdida del ligando cloruro. Por último, las medidas de

conductividad, llevadas a cabo en acetonitrilo, se corresponden con las de una especie neutra.

La reacción de **1e** con trifluorometanosulfonato de plata seguido de la adición de trifenilfosfina permite obtener el ciclometalado $[\text{Pt}\{(3,4\text{-Me}_2\text{-C}_6\text{H}_2\text{C}(\text{Me})=\text{NN}(\text{H})(4'\text{-Cl-C}_4\text{H}_2\text{N}_2)\}\text{PPh}_3)][\text{F}_3\text{CSO}_3]$, **3e**, con el ligando fosfina ocupando la vacante de coordinación generada tras la abstracción del ligando cloruro. El compuesto **3e** también se puede obtener por la reacción de **1e** con AgOTf en acetona. El espectro IR y el de RMN de protón del compuesto **3e** es similar al de **2e** aunque la resonancia del protón NH se encuentra mucho más desplazada hacia campo bajo que en el caso de **3e**, de acuerdo con lo esperado para una estructura ciclometalada, y además se encuentra acoplada a los núcleos de ^{31}P y ^{195}Pt ($^3J(\text{NHPt})=16.5$ Hz, $^3J(\text{NHP})=5.4$ Hz). Además, la conductividad de esta especie en acetonitrilo se corresponde con un electrolito 1:1, lo que confirma la naturaleza ciclometalada del compuesto **3e**.

La reacción de **1e** con la trifosfina terciaria trifos en relación molar 1:1, da lugar al compuesto $[\text{Pt}\{(3,4\text{-Me}_2\text{-C}_6\text{H}_2\text{C}(\text{Me})=\text{NN}(\text{H})(4'\text{-Cl-C}_4\text{H}_2\text{N}_2)\}\text{(Ph}_2\text{PCH}_2\text{CH}_2)_2\text{PPh-P,P,P}][\text{Cl}]$, **4e**, estable al aire, el cual ha sido bien caracterizado. El espectro de masas FAB muestra un conjunto de picos centrado a 1002 uma asignado al fragmento $[(\text{L-H})\text{Pt}(\text{trifos})]^+$. En el espectro de RMN de ^{31}P se pueden observar dos resonancias acopladas con platino y que concuerdan en desplazamiento e integración con el fósforo central, situado en *trans* al carbono C_6 , a 86.7 ppm ($^1J(\text{PtP})=859.2$ Hz), y los dos fósforos terminales equivalentes, mutuamente en *trans*, a 37.1 ppm ($^1J(\text{PtP})=1631.1$ Hz). El protón H_5 aparece como un doblete debido al acoplamiento con el ^{31}P central y también con ^{195}Pt ($^3J(\text{H}_5\text{Pt})=16.3$, $^4J(\text{H}_5\text{P})=6.3$ Hz), sin embargo, no se observa acoplamiento con los fósforos terminales. Estos datos están en buen acuerdo con lo esperado para una especie en la que el anillo metalado es casi perpendicular al plano definido por los tres átomos de fósforo^{22, 39, 46}. La resonancia correspondiente al núcleo NH a 10.62 ppm, no muestra acoplamiento con ^{195}Pt lo que parece indicar la rotura del enlace $\text{Pt-N}=\text{C}$. La medida de conductividad, realizada en aceto-

nitrilo, se corresponde con lo esperado para un electrolito 1:1.

El tratamiento de **1e** con el ligando trifos en relación molar 3:1 da lugar a un compuesto verde poco soluble en los disolventes comunes, lo que impidió su plena caracterización. Los escasos datos espectroscópicos permiten identificar **5e** pero también se pueden ver otras especies no reconocibles. El espectro de RMN de ^{31}P muestra dos señales anchas de baja intensidad a 28.0 y 24.0 ppm las cuales fueron asignadas al fósforo central y terminales, respectivamente. Afortunadamente, fue posible obtener monocristales de **5e**, por evaporación de una disolución en cloroformo, los cuales fueron adecuados para su análisis a través de rayos X, confirmando la estructura propuesta.

4.3.2. Estructuras cristalinas de **1e-dmso** y **5e**.

En el caso del compuesto **1e**, la unidad asimétrica contiene una molécula y media de complejo con todos los átomos (excepto hidrógeno y los metilos del dmso) en paralelo al plano cristalográfico (0 4 0). Se puede apreciar cierto grado de distorsión en torno a la geometría planocuadrada del platino. Los ángulo entre átomos adyacentes en la esfera de coordinación del platino tienen un valor cercano a 90° , siendo los enlaces $\text{N}(1)\text{-Pt}(1)\text{-N}(3)$ y $\text{C}(1)\text{-Pt}(1)\text{-S}(1)$ los más distorsionados con ángulos de $77.9(2)^\circ$ y $101.0(2)^\circ$. A pesar de esto, la suma de los ángulos alrededor del platino es aproximadamente 360° .

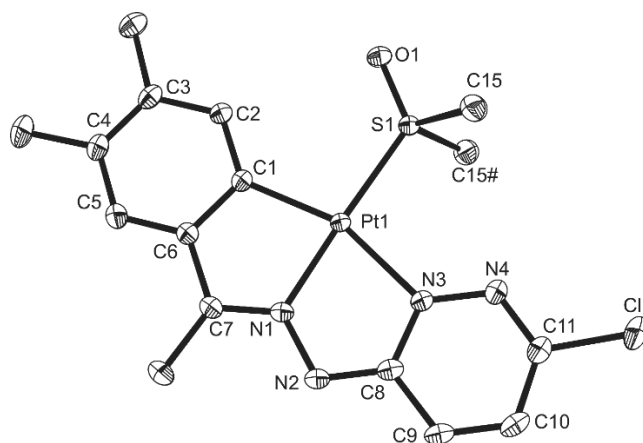


Figura 21. Estructura cristalina de $[\text{Pt}\{3,4\text{-Me}_2\text{-C}_6\text{H}_2\text{C}(\text{Me})=\text{NN}(4'\text{-Cl-C}_4\text{H}_2\text{N}_2)\}\text{(CH}_3)_2\text{S=O}]$, **1e-dmso**. Se han obviado los átomos de hidrógeno para mayor claridad.

Las distancias de enlace Pt(1)-N(1) y Pt(1)-C(1) (1.981(5) and 2.018(6), respectivamente) son algo más cortas que las predichas para la suma de sus radios covalentes (2.07 y 2.09 Å, respectivamente)⁷⁰, lo que indica dichos enlaces tienen cierto carácter de doble enlace.

La distancia Pt(1)-N(3), 2.069(2) Å es más larga que la distancia Pt(1)-N(1), debido a la gran influencia *trans* que ejerce el átomo de carbono C(1) comparada con el átomo de azufre S(1).

	1e-dmso	5e
Pt(1)-C(1)	2.02(1)	2.01(2)
Pt(1)-N(1)	1.98(1)	1.98(2)
Pt(1)-N(3)	2.07(1)	2.15(2)
Pt(1)-S(1)	2.214(2)	-
Pt(1)-P(1)	-	2.25(1)
Pt(2)-C(15)	-	2.01(3)
Pt(2)-N(5)	-	2.02(1)
Pt(2)-N(7)	-	2.07(2)
Pt(2)-P(2)	-	2.24(1)
Pt(3)-C(29)	-	2.01(2)
Pt(3)-N(9)	-	2.02(1)
Pt(3)-N(11)	-	2.08(2)
Pt(3)-P(3)	-	2.25(1)
C(1)-Pt(1)-N(1)	81.1(2)	79.3(8)
N(1)-Pt(1)-N(3)	77.9(2)	78.2(7)
N(3)-Pt(1)-S(1)	100.0(1)	-
S(1)-Pt(1)-C(1)	100.1(2)	-
N(3)-Pt(1)-P(1)	-	102.1(5)
P(1)-Pt(1)-C(1)	-	100.5(6)
C(15)-Pt(2)-N(5)	-	81.8(7)
N(5)-Pt(2)-N(7)	-	77.4(6)
N(7)-Pt(2)-P(2)	-	104.0(4)
P(2)-Pt(2)-C(15)	-	97.0(5)
C(29)-Pt(3)-N(9)	-	81.0(7)
N(9)-Pt(3)-N(11)	-	78.3(6)
N(11)-Pt(3)-P(3)	-	99.6(4)
P(3)-Pt(3)-C(29)	-	101.0(5)

Tabla 2. Longitudes de enlace (Å) y ángulos (°) más relevantes para los complejos **1e** y **5e**.

La geometría alrededor del átomo de platino (Pt(1), C(1), N(1), N(3), S(1), plano 1) es plana (r. m. s.= 0.000). El anillo metalado (Pt(1), C(1), C(6), C(7), N(1), anillo 2) y el anillo de coordinación (Pt(1), N(1), N(2), C(8), N(3), anillo 3) también son coplanares (r.m.s. = 0.00). El plano 1, los anillos 2 y 3, el anillo fenílico y el anillo de piridazina también son coplanares.

Las interacciones π - π juegan un papel importante en el empaquetamiento cristalino del compuesto **1e-dmso**. Se ha encontrado que la distancia entre los centroides de los grupos, en disposición para-

lela, piridazina y los anillos 1 y 2 es de 3.607(3) Å, la cual es muy próxima al valor esperado para un apilamiento paralelo desplazado (3.599(3) Å). Fue posible observar interacciones similares en otros complejos análogos de Pd (II)⁴⁰ mostrando que las interacciones intermoleculares no dependen del átomo metálico.

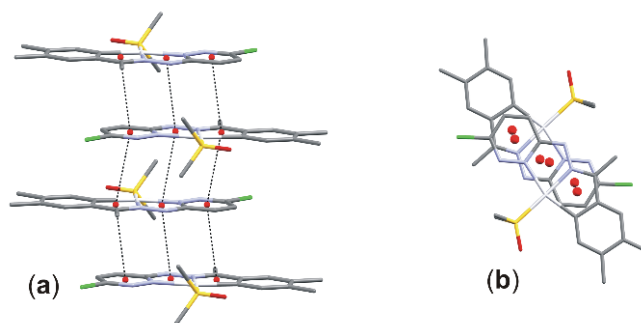


Figura 22. a) Vista casi perpendicular al eje *b*, mostrando el apilamiento π de las moléculas de **1e-dmso**. b) Vista a lo largo del eje *b*, mostrando un apilamiento antiparalelo desplazado.

Las moléculas se encuentran apiladas en disposición antiparalela con los anillos metalados, de piridazina y de coordinación ligeramente desplazados entre sí. Esta disposición antiparalela es necesaria para evitar el impedimento estérico entre los grupos metilo del dmso, pero también puede explicarse por la tendencia que tienen los anillos fuertemente polarizados a adoptar esta disposición para maximizar las interacciones dipolo-dipolo^{47,25} (ver **Figura 2**).

Con el objetivo de evaluar la energía de apilamiento entre las moléculas en el cristal, decidimos llevar a cabo cálculos DFT, de acuerdo al método usado por D. Zarić⁵⁵, en colaboración con el profesor Ojea. El sistema de cálculo fueron dos moléculas de **1e-dmso** extraídas de la estructura cristalina sin ningún tipo de optimización geométrica posterior. Las energías calculadas para la interacción de **1e-dmso** y su análogo de paladio fueron -25.05 y -22.94 kcal/mol, respectivamente. Además, se obtuvieron las isosuperficies de interacción no covalente (NCI) a partir de cálculos teóricos sobre la estructura cristalina de **1e-dmso**, utilizando una sola molécula o dos apiladas⁷¹. En la siguiente figura, se muestran las isosuperficies NCI calculadas para a) el monómero, mostrando interacciones repulsivas en el centro de los anillos (superficies rojas), repulsiones

estéricas entre los grupos metilo del ligando (superficies verde anaranjado), interacciones de enlace de hidrógeno débiles en entre el oxígeno del dmsó y el protón fenólico H₂ y entre el metilo del dmsó y el nitrógeno de la piridazina (regiones rodeadas en cian). En dicha figura se muestra b) el análisis NCI calculado para el dímero, el cual incluye una isosuperficie verde entre las regiones donde se solapan ambas moléculas, la cual se corresponde con las interacciones π . Los apartados c) y d) de la figura muestran las interacciones intermoleculares con una escala de colores que permite diferenciar entre las atracciones (azul) y las repulsiones (rojo). El análisis NCI muestra interacciones de dispersión intermoleculares entre el centro de Pt y las unidades C₈ y C₉ de la piridazina y entre N4-C10-C11 y C1-C6-C7 (del anillo piridazina y ciclometalado, respectivamente) son las fuerzas atractivas que más contribuyen a la delocalización de las interacciones π . También se pudieron apreciar dispersiones σ - σ entre los grupos metilo de la hidrazona y el dmsó (C-H14...H15-C, en azul oscuro) y enlace de hidrógeno entre el nitrógeno amina y el grupo metilo del dmsó y entre Cl y metilo de la hidrazona (C-H15...N2 y C-H14...Cl) se ven claramente en las imágenes NCI, y son responsables, en gran medida, de la fortaleza del apilamiento en la estructura cristalina.

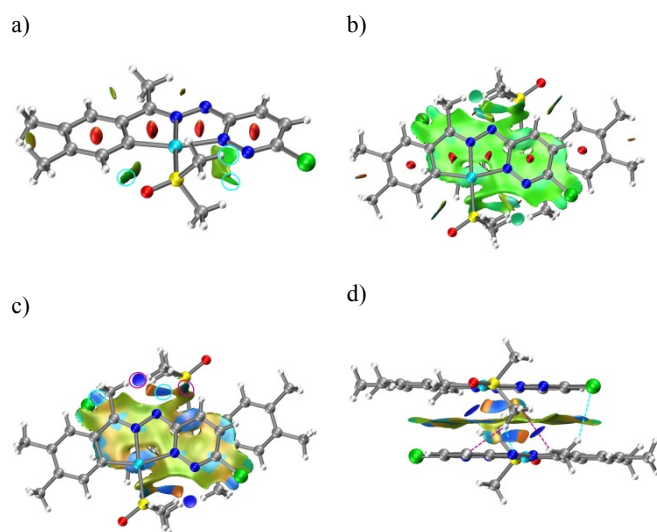


Figura 23. Análisis NCI para el monómero y el dímero formado por dos moléculas paralelas de **1e-dmsó**. En azul se muestran las atracciones, en verde las interacciones débiles y en rojo las repulsiones estéricas. Las regiones con enlaces de hidrógeno débil

están rodeadas en cian y las regiones con dispersión σ - σ en magenta.

Este tipo de isosuperficies intermoleculares como la mostrada en la figura anterior son características del apilamiento π de sistemas aromáticos policíclicos como naftaleno o antraceno⁷¹. En nuestro caso, la superficie incluida entre los dos anillos quelato (anillos 2 y 3) podría ser indicativo de la naturaleza aromática de los mismos. Ghedini *et al.* han estudiado la aromaticidad de metalociclos atendiendo a parámetros estructurales; en particular la relación entre aromaticidad en anillos ciclometalados [C,N] de Pd(II) de cinco miembros en los que hay dobles enlaces conjugados. Estos parámetros se basan exclusivamente en distancias de enlace en el metalociclo. Los autores muestran una clara relación entre estos parámetros de aromaticidad y la planaridad del metalociclo⁷². También han encontrado una correlación entre la distancia Pd-N en el metalociclo y el carácter aromático del anillo. Han llegado también a la conclusión de que la coordinación del centro metálico altera todas las distancias del metalociclo, alargando los dobles enlaces y acortando los enlaces sencillos⁶¹:

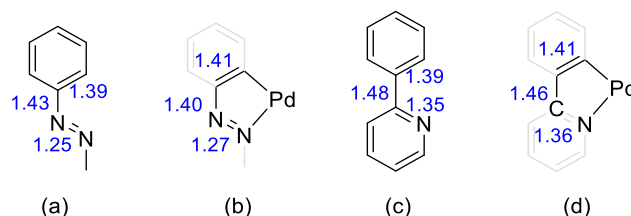


Figura 24. Variación de las distancias de enlace (en Å) antes (a y c) y después de la formación de los metalociclos (b y d).

El complejo **1e-dmsó** cumple con los parámetros de Ghedini: planaridad del sistema, distancias Pt-N y Pt-C relativamente cortas y la modificación de las distancias de enlace después de la coordinación (para poder comparar las distancias de enlace se ha utilizado las distancias de enlace de un ligando similar a **e**⁷³. Ver **Figura 24**). Es por esto que los dos anillos metalacíclicos fusionados en **1e-dmsó** deben tener, en cierta medida, carácter aromático.

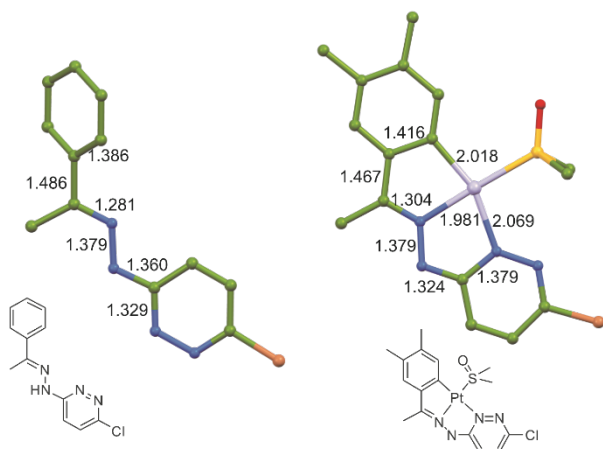


Figura 25. Distancias de enlace (Å) en un ligando similar a **5e** y en el complejo **1e-dmso**.

Como una consecuencia de las interacciones intermoleculares, las moléculas están apiladas en una disposición paralela y ordenadas en columnas paralelas al eje cristalográfico *a*. Las moléculas de diferentes filas muestran enlaces de hidrógeno débiles C-H...O entre un oxígeno del dmso y el protón H₉ del anillo piridazina y también con el protón H₁₅ del metilo del dmso.

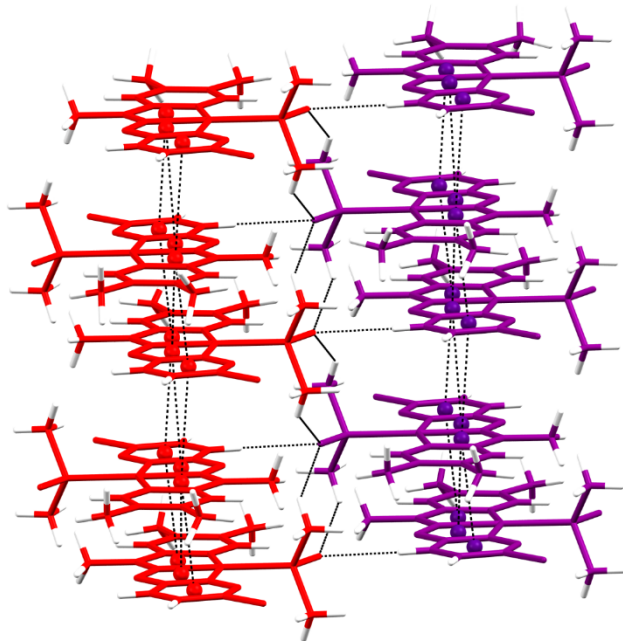


Figura 26. Empaquetamiento cristalino en columnas del complejo **1e-dmso** en una vista aproximadamente perpendicular al eje *b*.

La estructura molecular de **5e** puede verse en la **Figura 27** y una selección de sus ángulos y distancias de enlace en la **Tabla 2**. En los apéndices se pueden encontrar los datos cristalográficos

completos además de parámetros del apilamiento π .

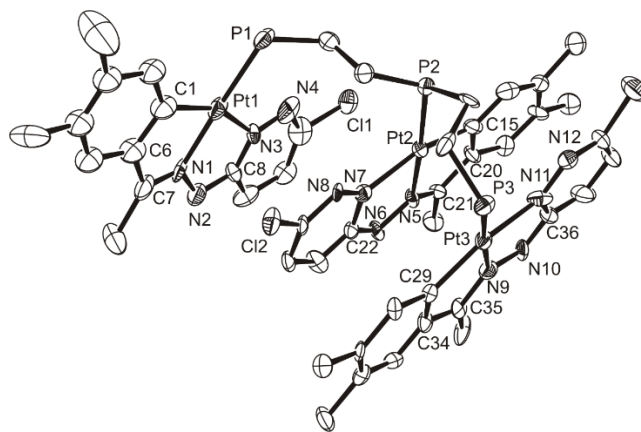


Figura 27. Estructura molecular del catión **5e**. Los átomos de hidrógeno y los grupos fenilo de la fosfina se han omitido para una mayor claridad. Los elipsoides están dibujados a un 40% de probabilidad.

La estructura cristalina engloba un catión, tres aniones cloruro y 2.5 moléculas de agua por cada unidad asimétrica. Cada átomo de platino tiene una geometría planocuadrada distorsionada con respecto a los átomos a los que está enlazado: el carbono C₆; el nitrógeno C=N; el nitrógeno del heterociclo y un átomo de fósforo del ligando trifos que actúa como puente, uniendo tres unidades ciclometaladas [Pt(C,N,N')]. Los ángulos entre los átomos adyacentes a la esfera de coordinación del platino son menores a 90° con la distorsión más salientable de los ángulos N-Pt-N (77.4(6)-78.3(6)°) y N-Pt-P (99.6(4)-104.0(4)°). La suma de los ángulos de cada platino es aproximadamente 360°. Todas las distancias de enlace están dentro de los valores esperados por la presencia de la influencia *trans* del carbono fenílico y los átomos de fósforo^{26, 25, 56}.

La presencia de un sistema aromático constituido por la fusión de un anillo heterocíclico, el anillo-quelato, el metalociclo y el anillo fenílico hacen pensar que en este tipo de estructuras las interacciones π pueden jugar un papel importante a la hora de controlar el empaquetamiento cristalino. Como consecuencia de ello, las unidades ciclometaladas unidas al Pt(2) y Pt(3) tienen una disposición casi antiparalela con una distancia entre los platinos de 3.392(1) Å. Esta distribución estabiliza las interacciones π entre los anillos metalados fenílicos y los anillos heterocíclicos ha-

biendo un apilamiento π desplazado (distancia entre centroides aproximadamente de 3.4 Å). Por otra parte, la distancia entre centroides de los anillos ciclometalados (Pt(2), N(5), C(15), C(20), C(21): anillo 1; Pt(3), N(9), C(29), C(34), C(35): anillo 2) y los anillos de coordinación Pt(2), N(5), N(6), N(7), C(22): anillo 3; Pt(3), N(9), N(10), N(11), C(6): anillo 4) concuerdan con los valores esperados para un apilamiento π - π entre anillos (distancia anillos 1-3 = 3.264(8) Å; distancia anillos 2-4 = 3.271(9) Å). Esta observación respalda la existencia de cierto grado de metaloaromaticidad.

También se han encontrado interacciones de π stacking desplazado entre los anillos de piridazina unidos al Pt(1) y Pt(3), con una distancia entre los centros de los anillos de 3.503(9) Å.

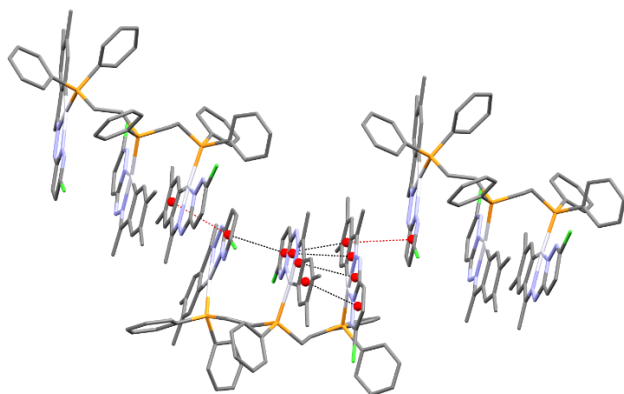


Figura 28. Vista de las interacciones π - π intermoleculares (en rojo) e intramoleculares (en negro) observadas en el cristal de **5e**. Las líneas punteadas unen los centroides de los anillos involucrados en cada interacción.

Dentro del cristal, las unidades ciclometaladas también adoptan una disposición paralela, establecida por el apilamiento π entre los anillos de piridazina unido a Pt(1) y el anillo fenílico unido a Pt(3) (distancia entre centroides de 3.506(9) Å).

4.3.3. Conclusiones del estudio computacional de la ciclometalación de acetilpiridin hidrazonas promovido por PtCl_4^{2-} .

Debido a su relevancia industrial y aplicaciones sintéticas, los aspectos mecanísticos de la activación de enlaces C-H por los complejos metálicos han inspirado múltiples investigaciones experi-

mentales y teóricas^{74, 75, 76} incluyendo estudios sobre las reacciones de activación del metano^{77, 78} y activación de C-H de areno^{79, 80, 81} o ciclometalaciones "roll-over"^{82, 83} promovidas por complejos de Pt(II) con ligandos quelatantes y átomos donadores de nitrógeno.

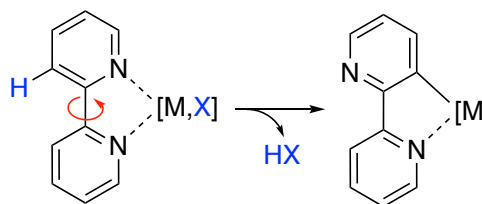


Figura 29. Ejemplo general de activación C-H a través de una reacción de tipo "roll over"⁸³.

Sin embargo, los estudios computacionales sobre el mecanismo de la reacción de cicloplatinación son escasos, y se relacionan principalmente con complejos de platino (II) ricos en electrones que ciclometalan con liberación de metano^{84, 85, 86, 87}. De este modo, aunque $[\text{PtCl}_4]^{2-}$ y $[\text{PtCl}_2(\text{solv})]^{2-}$ son precursores metálicos muy comunes en las reacciones de cicloplatinación^{88, 89, 64, 90}, el perfil energético para la ciclometalaciones promovidas por $[\text{PtCl}_4]^{2-}$ no ha sido previamente calculado, aunque si hay precedentes con $[\text{PdCl}_4]^{2-}$ ⁹¹. En un intento de comprender los factores que pudieran explicar el comportamiento diferencial de las acetilpiridina hidrazonas **a-d** en ciclometalaciones promovidas por $[\text{PtCl}_4]^{2-}$, buscamos estudiar las posibles vías de reacción utilizando cálculos DFT.

En los apartados siguientes, la discusión se centrará principalmente en los resultados obtenidos realizando tanto las optimizaciones de geometría como las evaluaciones finales de energía "single point" en disolución de *n*-butanol a fin de mejorar la precisión. En los siguientes esquemas se muestran entre corchetes las energías libres calculadas en disolución.

4.3.3.1. Cicloplatinación del ligando **d**.

De acuerdo con los cálculos DFT, la reacción se inicia con la disociación de $[\text{PtCl}_4]^{2-}$ en $[\text{PtCl}_3]^-$, en un proceso asistido por el disolvente. Esta

disociación es desfavorable, requiere 13.5 kcal/mol y tiene una energía de activación de 30.1 kcal/mol⁹². A continuación, la reacción de $[\text{PtCl}_3]^-$ con el ligando **d** lleva al complejo imínico **4d** que se forma previa coordinación al grupo fenilo a través del intermedio **3d** que presenta un enlace $\eta^2\text{-(C,C)}$.

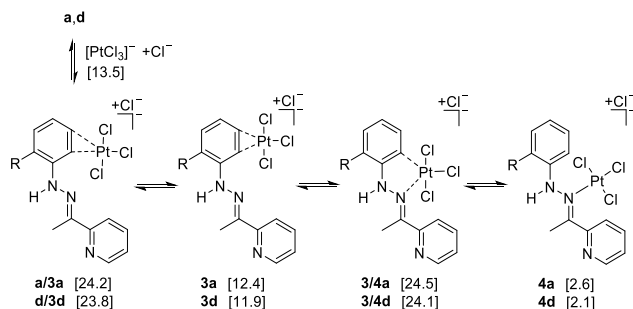


Figura 30. Mecanismo para la reacción de $[\text{PtCl}_3]^-$ con los ligandos **a** y **d** para dar el intermedio monocoordinado **4a** y **4d**.

En el siguiente paso se substituye un coligando cloro por el nitrógeno de la piridina, a través de un estado del transición de cinco miembros **4/1d** que evoluciona hacia el complejo quelato $[\text{N,N}]$ **1d**. Dicho quelato está estabilizado por un enlace de hidrógeno intramolecular, similar al observado previamente en otros complejos de Pt(II) de hidrazonas similares⁹³, y es la especie más estable de la ruta de reacción, 10.6 kcal/mol por debajo de los componentes de partida.

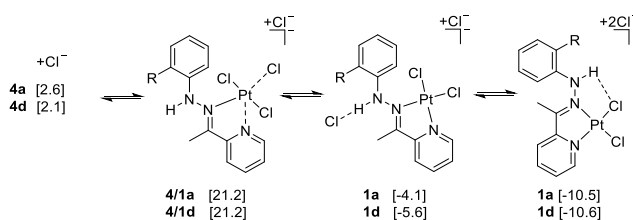


Figura 31. Mecanismo para el paso de los complejos imínicos monocoordinados **4a** y **4d** para dar el intermedio quelato **1a** y **1d**.

La ruta de menor energía para la ciclometalación del complejo **1d** transcurre a través de un mecanismo de sustitución electrófila aromática, originando el intermedio catiónico **5d**.

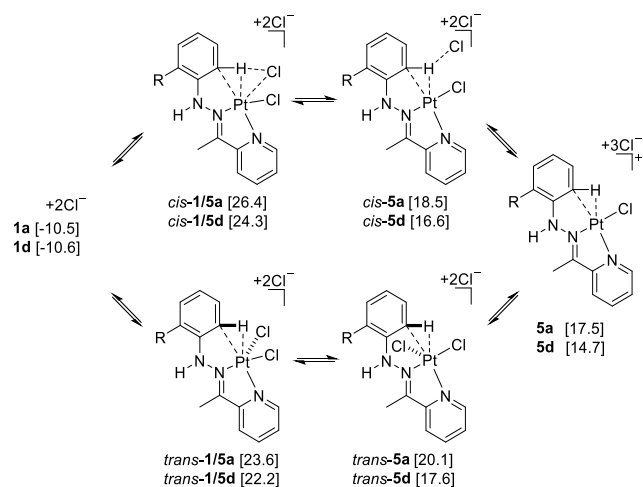


Figura 32. Mecanismo propuesto para la ruta de los complejos quelato **1a** y **1d** para dar el intermedio catiónico **5a** y **5d**. La ruta a través del intermedio *trans* es la más favorecida.

La activación del enlace C-H parece transcurrir por la ruta asociativa que da lugar a las estructuras de transición más favorecidas para la activación electrófila, por desplazamiento directo de un ligando cloruro del Pt(II) por anillo fenílico. Las estructuras de transición, *cis*-**1/5d** y *trans*-**1/5d**, y los intermedios resultantes *cis*-**5d** y *trans*-**5d**, presentan una disposición *cis* o *trans* entre el enlace C-H activado y el cloruro saliente. Los pares de iones (*cis*-**5d** y *trans*-**5d**) y el intermedio catiónico (**5d**) muestran una gran proximidad del enlace C-H con el metal (distancia Pt-H= 1,96-2,04 Å), un enlace más largo C-H (1,13-1,17 Å) y un ángulo Pt-H-C (79,0-86,0°), que son indicativos de una interacción agóstica (véase la **Figura 33**). Tal interacción agóstica parece iniciarse en las estructuras de transición *cis*-**1/5d** y *trans*-**1/5d** y probablemente contribuye a reducir la barrera de energía para la cicloplatinación. En la estructura de transición *cis*-**1/5d**, la interacción agóstica es suficiente para polarizar el enlace C-H y permitir que el átomo de cloro saliente establezca una interacción tipo enlace de hidrógeno intramolecular que se completa en el intermedio *cis*-**5d**. Sin embargo, los cálculos indican que la estructura de transición *trans*-**1/5d**, que requiere una energía de activación de 32,8 kcal/mol desde el intermedio quelato, está favorecida sobre *cis*-**1/5d** por 2,1 kcal/mol. Se han encontrado estados de transición asociativos similares en otros trabajos teóricos sobre activación de enlaces C-H catalizada por complejos de Pt (II) con ligandos quelato nitrogenados, pero este es, hasta donde sa-

bemos, la primera vez que se describe una relación *trans* entre el enlace C-H y el ligando saliente del centro metálico.

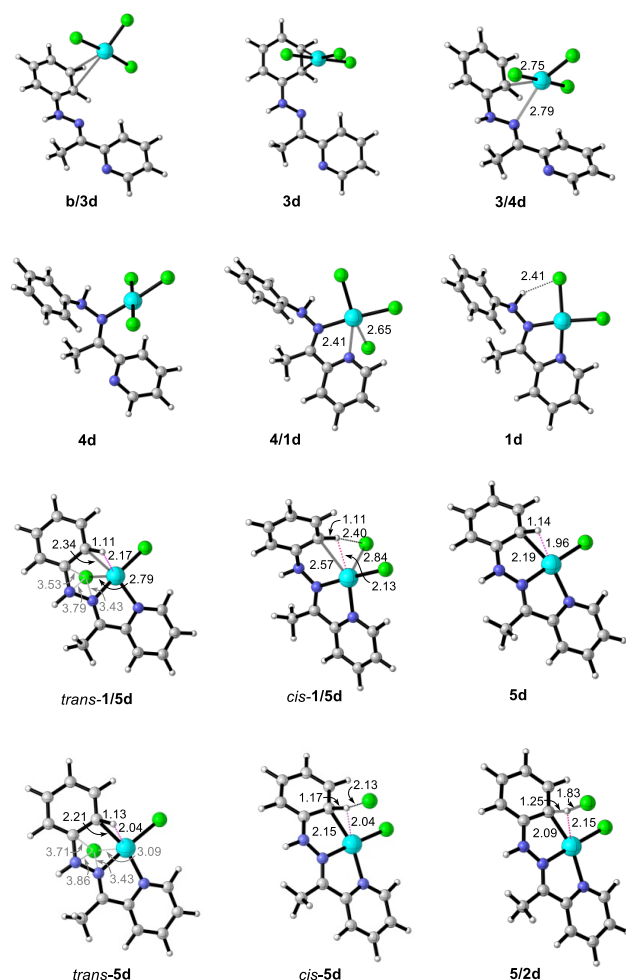


Figura 33. Geometrías optimizadas para los intermedios y estados de transición para la ruta hacia **2d** de menor energía.

Para obtener mayor conocimiento acerca de las interacciones no covalentes (NCI) se computaron los índices NCI para *trans*-**1/5d**, ya que permiten identificar y visualizar en el espacio las interacciones no covalentes inter e intramoleculares. Las isosuperficies NCI de *trans*-**1/5d** (*vide infra*) muestran cilindros rojos en el interior de los anillos, una superficie azul en la zona de estabilización agóstica con una pequeña línea roja dentro (debido a la tensión estérica asociada a la formación de un anillo de 3 miembros), una zona azul verdosa para la rotura del enlace Pt-Cl (interacción más débil) y una zona verde para las interacciones de van der Waals. También es posible apreciar una región azul dentro de la región verde cerca del cloruro saliente, que revela una interac-

ción de dispersión atractiva con el carbono C₁ del grupo fenilo, el cual se rodea en verde en la siguiente figura:

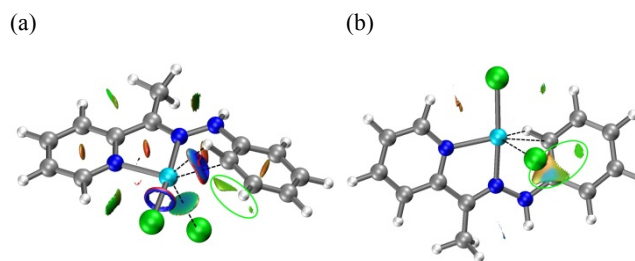


Figura 34. Análisis NCI para la estructura de transición trans-1/5d. En azul se muestran las atracciones, en verde las interacciones débiles y en rojo las repulsiones estéricas. Se rodea en verde la interacción entre el cloro saliente y el carbono C₁.

En el último paso del mecanismo, un anión cloruro actúa como base y el intermedio **5d** pierde el hidrógeno activado dando lugar al producto ciclometalado **2d** y cloruro de hidrógeno.

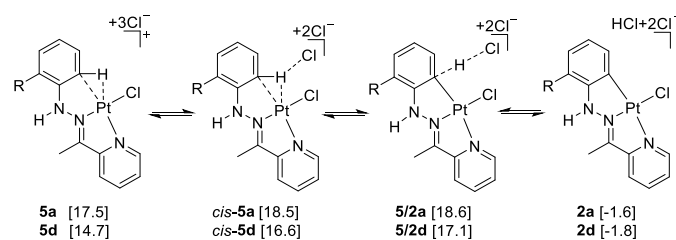


Figura 35. Mecanismo para el paso de los intermedios **5a** y **5d** para dar el ciclometalado **2a** y **2d**.

Los cálculos indican que el compuesto ciclotmetalado **2d** es 8.8 kcal/mol más inestable que el compuesto de coordinación **1d**, suponiendo que todos los productos de reacción están aislados del campo de reacción del disolvente y el cloruro de hidrógeno no está ionizado (ver **Figuras 34 y 35**). De este modo, considerando la reversibilidad microscópica del proceso, la protonólisis del enlace C-Pt en **2d** podría ser más rápida que la activación C-H. Por lo tanto, la formación del complejo ciclotmetalado en buen rendimiento solo puede ser explicada si el cloruro de hidrógeno formado como producto secundario es ionizado y parcialmente neutralizado por la mezcla de disolventes. La importancia del disolvente y la adición de agua para conseguir la metalación se ha observado anteriormente y se ha achacado a la solvatación del cloruro de hidrógeno por el disolvente^{94, 95}.

4.3.3.2. Cicloplatino de los ligandos a, b y c.

Con un propósito comparativo, también se ha calculado el mecanismo de la ciclometalación del ligando **a** (ver Figuras 30, 31, 32 y 35). En disolución, la ruta de menor energía hacia el complejo ciclometalado **2a** también incluye:

i) Formación inicial del complejo iminoplatino **4a** (por ataque electrofílico de Pt(II) al grupo fenilo, seguido de la migración de tricloroplatinato al nitrógeno imínico).

ii) Quelatación hacia **1a**.

iii) Cicloplatino por sustitución electrófila, con desplazamiento directo de un cloruro unido al Pt(II), pasando a través de *trans*-**1/5a** en el paso determinante hacia el intermedio agóstico *trans*-**5a**.

Aunque los perfiles energéticos en disolución son similares para las series **a** y **d** (ver Figura 36), es posible encontrar diferencias significativas:

i) Las energías de activación para el ataque electrofílico de $[PtCl_3]^-$ a los ligandos **a** y **d** (a través de las estructuras **a/3a** y **d/3d**) son 24.2 kcal/mol y 23.8 kcal/mol, respectivamente, por lo que la presencia de un sustituyente cloro que retira electrones reduce el carácter nucleófilo del grupo fenilo hacia el anión tricloroplatinato.

ii) Las energías relativas calculadas para los quelatos **1a** y **1d** son muy similares, pero el estado de transición *trans*-**1/5a** y el intermedio *trans*-**5a** tienen mayor energía que *trans*-**1/5d** y *trans*-**5d** (1.4 y 2.5 kcal/mol, respectivamente). Esto hace pensar que la presencia de Cl en el anillo fenílico reduce el carácter nucleofílico del mismo en el intermedio quelato y estabiliza el intermedio agóstico **5d**.

iii) La presencia del sustituyente cloro también reduce la velocidad del paso final de aromatización. De este modo, la energía de activación de la desprotonación del intermedio *cis*-**5a** (para dar el estado de transición **5/2a**) es 1.5 kcal/mol mayor que para la requerida para llegar al estado de transición **5/2d**.

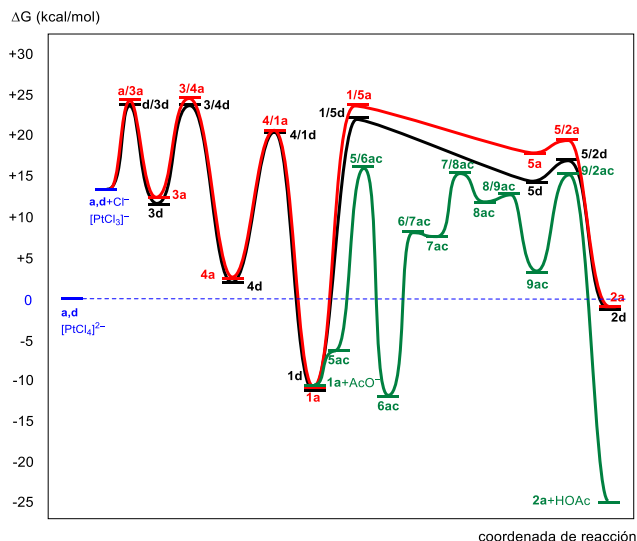


Figura 36. Perfiles de energía para la reacción de las hidrazonas **a** y **d** con $[PtCl_4]^{2-}$ en butanol a 373 K y para la reacción de **1a** con acetato en las mismas condiciones.

También se estudió la cicloplatino de los ligandos **b** y **c**, dando resultados análogos que los obtenidos para **a** y **d**. Se determinó que los compuestos termodinámicamente más estables son los complejos **1b** y **1c** y que evolucionan hacia los intermedios agísticos **5b** y **5c** por un proceso de sustitución electrófila directa. Como se encontró previamente para **a** y **d**, las estructuras de transición *trans*-**1/5b** y *trans*-**1/5c**, con relación *trans* entre el cloruro saliente y el enlace C-H activado, fueron calculadas como más estables que sus análogos *cis*. De acuerdo con los datos experimentales, las energías de activación calculadas para la ciclometalación de los ligandos **b** y **d** por sustitución electrófila directa (a través de *trans*-**1/5b** y *trans*-**1/5d**, respectivamente) resultaron muy similares (33.0 ± 0.2 kcal/mol) y menores que las calculadas para las ciclometalaciones de los ligandos **a** y **c** (34.1 y 35.8 kcal/mol, respectivamente). Estos resultados parecen encajar con lo observado experimentalmente a tenor del distinto comportamiento en 1-butanol a 373 K.

4.3.3.3. Cicloplatino de **1a** en presencia de acetato.

También se llevó a cabo el estudio del mecanismo para la ciclometalación del intermedio quelato **1a** en presencia de acetato (nombrado como **ac**). Por analogía con las ciclopalladaciones facilitadas por acetato en sistemas similares, se consideraron además de la sustitución electrófila y la adición oxidante, un mecanismo de metalación

concertada con abstracción de protón (activación ambifílica) hacia el acetato, el cual puede coordinarse previamente al centro de Pt(II), desplazando un cloruro (ruta asistida intramolecularmente) o no (ruta asistida intermolecularmente)⁹⁶⁻⁹⁸. La ciclometalación del quelato **1a** en presencia del anión acetato se inicia con una interacción de enlace de hidrógeno entre el acetato y el protón NH dando lugar al complejo **5ac**, el cual está 4.3 kcal/mol por encima de sus precursores. A continuación, el intermedio **5ac** sufre un desplazamiento interno del cloruro por el acetato en la esfera de coordinación del Pt(II), para dar el complejo **6ac** en un proceso exergónico. La energía de activación para este intercambio de ligando a través del estado de transición **5a/6ac** es de 22.2 kcal/mol, y el intermedio quelato **6ac** está favorecido 1.2 kcal/mol con respecto a sus precursores, el acetato y el quelato **1a**.

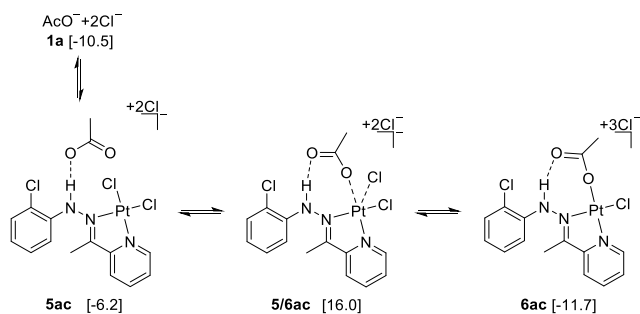


Figura 37. Mecanismo para la formación del complejo **6ac** a partir del complejo **1a**.

Una vez coordinado al centro de Pt(II), el acetato actúa como una base interna y facilita la ciclometalación a través de un mecanismo de sustitución electrofílica, que incluye el intermedio de Wheland neutro **9ac**, el cual se encuentra 2.7 kcal/mol por encima de los compuestos de partida más acetato. Los cálculos en disolución sugieren un mecanismo disociativo originando el intermedio de 14 electrones con conformación en T **8ac** favorecido sobre otros mecanismos.

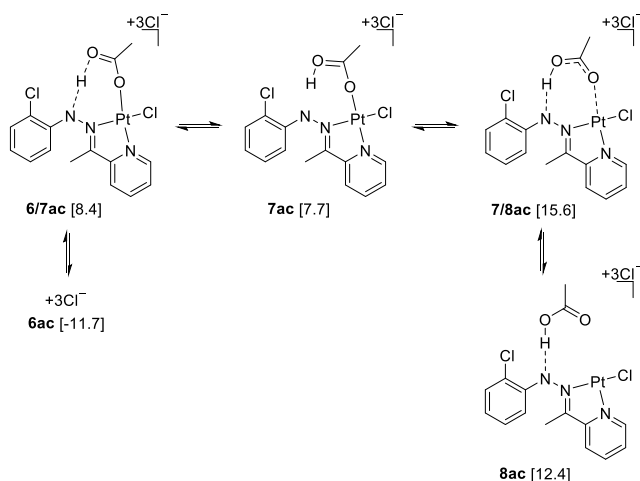


Figura 38. Mecanismo para la obtención del intermedio **8ac** a partir del intermedio **6ac**.

De esta manera, se produce una transferencia intramolecular del protón NH al oxígeno carbonílico del acetato desde el complejo con acetato **6ac**, a través del estado de transición de seis miembros **6/7ac** (con una energía de activación de 20.1 kcal/mol), para dar el intermedio zwitteriónico **8ac**, a través del estado de transición de siete miembros **7/8ac** (con una energía de activación de 7.9 kcal/mol), donde el ligando ácido acético se disocia del Pt(II) pero mantiene el enlace de hidrógeno a través del protón NH.

El intermedio zwitteriónico **8ac** tiene el grupo carbonilo del ácido acético apuntando hacia el metal (a 3.51 Å de distancia), con una interacción no covalente de 2.8 kcal/mol. Además, las superficies NCI calculadas para **8ac** permiten ver zonas de atracción entre el Pt (II) y el acético y también con el sustituyente cloro del anillo fenílico:

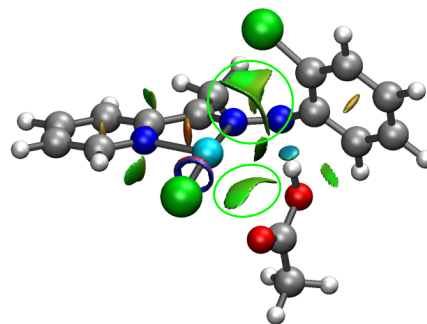


Figura 39. Análisis NCI para el intermedio **8ac**. En azul se muestran las atracciones, en verde las interacciones débiles y en rojo las repulsiones estéricas. Se rodea en verde la interacción entre el oxígeno carbonílico y el Cl fenílico con Pt(II).

El enlace de hidrógeno entre el ácido acético y el nitrógeno NH, también está presente en el estado de transición **8/9ac** y en el intermedio de Wheland resultante **9ac**, con una distancia O-H...N cercana a 1.8 Å. La estructura de transición **8/9ac** muestra un enlace C-Pt largo (2.97 Å) sin contacto Pt-H y en una relación *cis* con respecto al enlace de hidrógeno del acético y el NH. La proximidad del enlace C-H al oxígeno carbonílico del ácido acético en el intermedio de Wheland **9ac** indica una ligera interacción de enlace de hidrógeno (distancia H...O de 2.44 Å y ángulo C-H...O de 135.0°). La aromatización del intermedio de Wheland y la reprotonación del protón NH puede tener lugar en un único paso, a través del estado de transición de ocho miembros **9/2ac**, con una energía de activación de solo 12.6 kcal/mol. En el estado de transición **9/2ac** el ácido acético dona un protón al nitrógeno amínico a la vez que acepta el protón del enlace C-H activado. Finalmente, se concluye que la ciclometalación de **1a** a **2a** en presencia de 1equivalente de acetato como base auxiliar es un proceso exergónico en 10.9 kcal/mol.

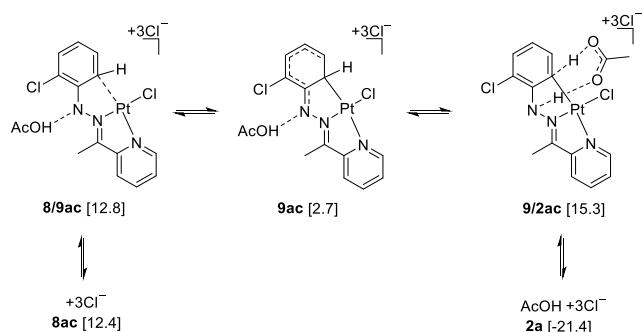


Figura 40. Mecanismo para la obtención del ciclometalado **2a** a partir del intermedio **8ac** a través del intermedio de Wheland **9ac**.

A continuación, se muestran las geometrías optimizadas para los intermedios de reacción y los estados de transición del proceso completo de cicloplatinaación del complejo **1a** en presencia de acetato, en los cuales se pueden apreciar todos los pormenores descritos en los párrafos anteriores para dichas especies.

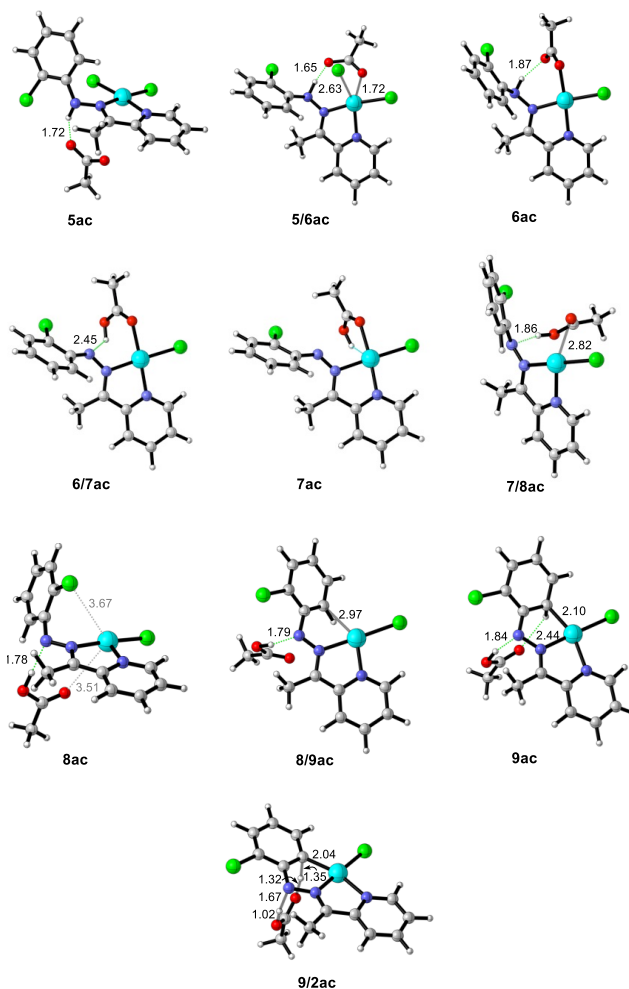


Figura 41. Geometrías optimizadas de los intermedios y estados de transición de la cicloplatinaación del quelato **1a** en presencia del anión acetato.

4.4. CONCLUSIONES.

La reacción de las *N*-fenilhidrazonas derivadas de acetilpiridina **a-d** con K_2PtCl_4 en *n*-butanol/agua a 100 °C es marcadamente distinta dependiendo de la sustitución del anillo fenílico. De este modo, se observó que los ligandos hidrazona **a** y **c** dan lugar a los complejos de coordinación **1a** y **1c**, a partir de los cuales se pueden obtener los ciclometalados **2a** y **2c** por calentamiento a 100 °C en *n*-butanol y en presencia de acetato sódico. Sin embargo, la reacción de los ligandos **b** y **d** con K_2PtCl_4 en *n*-butanol/agua a 100 °C, da lugar a los ciclometalados **2b** y **2d**. El complejo **1d** se obtuvo junto con **2d** en las mismas condiciones de reacción que las empleadas para la obtención de éste último, pero con un tiempo de reacción de

solo dos horas. **1d** no pudo ser aislado de la mezcla de reacción.

Se hizo reaccionar ligando **a** con K_2PtCl_4 en etanol/agua a 60 °C y con $Pt(\eta^3\text{-alil})(\mu\text{-Cl})_2$ en tolueno seco a 60 °C pero ambos métodos condujeron a la formación del complejo de coordinación **1a**.

Los cálculos DFT mostraron que la reacción de ciclometalación de las hidrazonas **a**, **b**, **c** y **d** con $[PtCl_4]^{2-}$ tiene lugar en tres pasos: formación del complejo inicial iminoplatino; quelatación y cicloplatino:

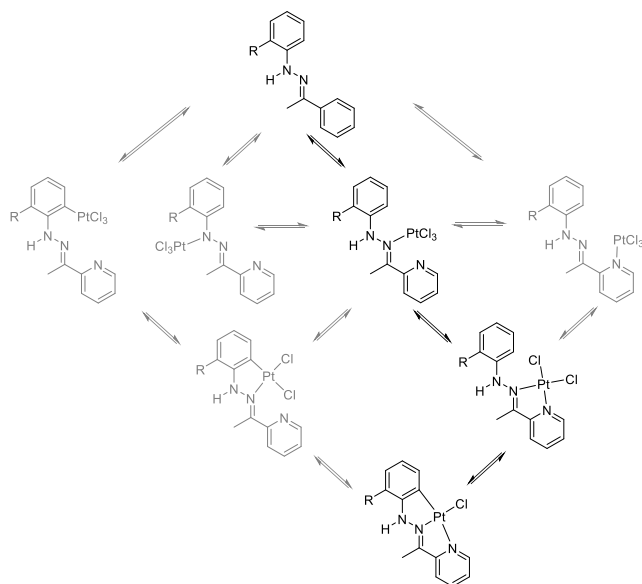


Figura 42. Ruta en 3 pasos para la ciclometalación de los ligandos. En negro se muestra la ruta más favorecida a la vista de los cálculos DFT y en gris otras posibles rutas.

Mientras que la formación del intermedio quelato de los complejos **1a-d** está termodinámicamente favorecido, las cicloplatinoaciones, a partir de éstos, para dar los ciclometalados **2a-d** son procesos endergónicos. Por lo tanto, el aislamiento del complejo ciclometalado **2b** y **2d**, por reacción directa del ligando con el Pt(II), solo puede explicarse si el cloruro de hidrógeno formado como producto secundario está ionizado y parcialmente neutralizado por la mezcla de disolventes o por la adición de acetato sódico.

A diferencia de las cicloplatinoaciones que tienen lugar con liberación de metano la ruta de menor energía para la ciclometalación de los complejos quelato **1a-d** en butanol a 373 K incluye un me-

canismo de sustitución electrófila. El aislamiento de los complejos no ciclometalados **1a** y **1c** en las mismas condiciones de reacción se puede explicar como una consecuencia del aumento de la energía de activación del ataque nucleófilo del grupo fenílico al centro de Pt(II), ya que la presencia de sustituyentes electronegativos cloro en dicho anillo puede disminuir la velocidad de formación de los respectivos ciclometalados, y de este modo, permitir el aislamiento de los complejos.

Sin embargo, en presencia de acetato sódico como base, la ciclometalación de **1a** a **2a** (formándose ácido acético como subproducto) es un proceso termodinámicamente favorable. Se vio que el grupo acetato entra en la esfera de coordinación del Pt(II) desplazando a un ligando cloruro en el paso determinante de la reacción para a continuación abandonar la esfera de coordinación. De este modo, la disociación del ácido acético deja una vacante en el entorno de coordinación del Pt(II) que precede a la reacción con el grupo fenilo, la formación de un intermedio de Wheland y una aromatización final para dar el compuesto **2a**.

Por otra parte, la reacción del ligando **e** con K_2PtCl_4 *n*-butanol/agua a 100 °C o en etanol/agua a 60 °C origina directamente el ciclometalado **1e**. En dmso, **1e** intercambia el coligando cloruro por una molécula de disolvente además de sufrir la desprotonación del grupo NH. La estructura cristalina de éste último confirma la metalación del ligando y muestra la presencia de interacciones π entre las moléculas cuasi planas de complejos que se apilan paralelamente, con una separación entre los centroides de los anillos de 3.599(3) Å y una energía de apilamiento calculada de -25.05 kcal/mol. Estas interacciones son probablemente debidas a la metaloaromaticidad de los anillos metalados.

La reacción de **1e** con trifetilfosfina da lugar a la apertura del anillo quelato para dar lugar al complejo [C,N] **2e** con la fosfina en *trans* al nitrógeno y con un cloruro coordinado al Pt. El tratamiento de este complejo de coordinación con AgOTf da lugar al complejo ciclometalado [C,N,N] **3e** con la trifetilfosfina coordinada al

platino. El compuesto **3e** puede ser obtenido por el tratamiento de **1e** con AgOTf seguido de la adición de PPh₃.

La reacción del derivado **1e** con la trifosfina trifos, en relación 1:1, origina el derivado organometálico **4e** que está unido al ligando hidrazona a través del carbono C₆ y tricoordinado a la fosfina. Cuando la estequiometría de esta reacción es 1:3, se origina el derivado trinuclear **5e** donde la trifos está unido a 3 unidades ciclometaladas [C,N,N].

Fue posible obtener la estructura cristalina del compuesto trinuclear derivado de trifos **5e**, un modo de coordinación poco usual para esta fosfina. En esta estructura también es posible apreciar interacciones π entre las subunidades ciclometaladas de una misma molécula y también con otras.

- (1) Newkome, G. R.; Puckett, W. E.; Gupta, V. K.; Kiefer, G. E. *Chem. Rev.* **1986**, 86 (2), 451–489.
- (2) Ryabov, A. D. *Chem. Rev.* **1990**, 90, 403–424.
- (3) Vicente, J.; Saura-Llamas, I. *Comments Inorg. Chem.* **2007**, 28 (1–2), 39–72.
- (4) Dupont, J.; Consorti, C. S.; Spencer, J. *Chem. Rev.* **2005**, 105 (6), 2527–2571.
- (5) Omae, I. *Coord. Chem. Rev.* **2004**, 248 (11–12), 995–1023.
- (6) Nonoyama, M.; Sugiura, C. *Polyhedron* **1982**, 1 (2), 179–181.
- (7) Cardenas, D. J.; Echavarren, A. M. *Organometallics* **1995**, 14 (6), 4427–4430.
- (8) Ortega-Jiménez, F.; López-Cortés, J. G.; Ortega-Alfaro, M. C.; Toscano, A.; Penierres, G.; Quijada, R.; Alvarez, C. J. *Organomet. Chem.* **2005**, 690 (2), 454–462.
- (9) García-Herbosa, G.; Muñoz, A.; Miguel, D.; García-Granda, S. *Organometallics* **1994**, 13, 1775–1780.
- (10) Ghedini, M.; Aiello, I.; Crispini, A.; La Deda, M. *Dalt. Trans.* **2004**, No. 9, 1386–1392.
- (11) Sahebalzamani, H.; Ghammamy, S.; Mehrani, K.; Salimi, F.; Tarighi, N. M. *Asian J. Chem.* **2011**, 23 (1), 26–28.
- (12) Dinger, M. B.; Main, L.; Nicholson, B. K. *J. Organomet. Chem.* **1998**, 565 (November 1997), 125–134.
- (13) Chitrapriya, N.; Mahalingam, V.; Zeller, M.; Natarajan, K. *Polyhedron* **2008**, 27 (6), 1573–1580.
- (14) Omae, I. *J. Organomet. Chem.* **2007**, 692 (13), 2608–2632.
- (15) López-Torres, M.; Fernández, A.; Fernández, J. J.; Suárez, A.; Castro-Juiz, S.; Vila, J. M.; Pereira, M. T. *Organometallics* **2001**, 20 (7), 1350–1353.
- (16) Baranoff, E.; Curchod, B. F. E. *Dalt. Trans.* **2015**, 44 (18), 8318–8329.
- (17) Pucci, D.; Barberio, G.; Bellusci, A.; Crispini, A.; Ghedini, M. *J. Organomet. Chem.* **2006**, 691 (6), 1138–1142.
- (18) Espinet, P.; Esteruelas, M. A.; Oro, L. A.; Serrano, J. L.; Sola, E. *Coord. Chem. Rev.* **1992**, 117, 215–274.
- (19) Shi, J.; Wang, Y.; Xiao, M.; Zhong, P.; Liu, Y.; Tan, H.; Zhu, M. *Tetrahedron* **2015**, 71, 463–469.
- (20) Djurovich, P. I.; Thompson, M. E. In *Highly Efficient OLEDs with Phosphorescent Materials*; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, Germany, 2008; pp 131–161.
- (21) Ma, D.-L.; Ma, V. P.-Y.; Chan, D. S.-H.; Leung, K.-H.; He, H.-Z.; Leung, C.-H. *Coord. Chem. Rev.* **2012**, 256 (23–24), 3087–3113.
- (22) Vila, J. M.; Pereira, M. T.; Ortigueira, J. M.; Fernández, J. J.; Fernández, A.; López-Torres, M.; Adams, H. *Organometallics* **1999**, 18 (II), 5484–5487.
- (23) Kalinowski, J.; Fattori, V.; Cocchi, M.; Williams, J. A. G. *Coord. Chem. Rev.* **2011**, 255 (21–22), 2401–2425.
- (24) Guerchais, V.; Fillaut, J. L. *Coord. Chem. Rev.* **2011**, 255 (21–22), 2448–2457.
- (25) Kui, S. C. F.; Sham, I. H. T.; Cheung, C. C. C.; Ma, C. W.; Yan, B.; Zhu, N.; Che, C. M.; Fu, W. F. *Chem. - A Eur. J.* **2007**, 13 (2), 417–435.
- (26) Lai, S.-W.; Che, C.-M. In *Top Currents in Chemistry*; Springer-Verlag, 2004; pp 27–63.
- (27) Fanelli, M.; Formica, M.; Fusi, V.; Giorgi, L.; Micheloni, M.; Paoli, P. *New trends in platinum and palladium complexes as antineoplastic agents*; Elsevier B.V., 2016; Vol. 310.
- (28) Habtemariam, A.; Watchman, B.; Potter, B. S.; Palmer, R.; Parsons, S.; Parkin, A.; Sadler, P. J. *J. Chem. Soc., Dalt. Trans.* **2001**, No. 5, 1306–1318.
- (29) Okada, T.; El-Mehasseb, I. M.; Kodaka, M.; Tomohiro, T.; Okamoto, K.; Okuno, H. *J. Med. Chem.* **2001**, 44 (26), 4661–4667.
- (30) Ruiz, J.; Lorenzo, J.; Sanglas, L.; Cutillas, N.; Vicente, C.; Villa, M. D.; Avilés, F. X.; López, G.; Moreno, V.; Pérez, J.; Bautista, D. *Inorg. Chem.* **2006**, 45 (16),

- 6347–6360.
- (31) Navarro-Ranninger, C.; López-Solera, I.; González, V. M.; Pérez, J. M.; Álvarez-Valdés, A.; Martín, A.; Raithby, P. R.; Masaguer, J. R.; Alonso, C. *Inorg. Chem.* **1996**, 35, 5181–5187.
 - (32) Cutillas, N.; Yellol, G. S.; Haro, C. De; Vicente, C.; Rodríguez, V.; Ruiz, J. *Coord. Chem. Rev.* **2013**, 257, 2784–2797.
 - (33) Chellan, P.; Land, K. M.; Shokar, A.; Au, A.; An, S. H.; Clavel, C. M.; Dyson, P. J.; Kock, C. De; Smith, P. J.; Chibale, K.; Smith, G. S. *Organometallics* **2012**, 31 (16), 5791–5799.
 - (34) Quiroga, G.; Pkrez, M.; Montero, E. I.; West, D. X.; Alonso, C.; Navarro-Ranninger, C. *J. Inorg. Biochem.* **1999**, 75, 293–301.
 - (35) Pérez, J. M.; Quiroga, A. G.; Montero, E. I.; Alonso, C.; Navarro-Ranninger, C. *J. Inorg. Biochem.* **1999**, 73, 235–243.
 - (36) Vila, J. M.; Gayoso, M.; Pereira, M. T.; Torres, M. L.; Fernández, J. J.; Fernández, A.; Ortigueira, J. M. *J. Organomet. Chem.* **1997**, 532, 171–180.
 - (37) Vila, J. M.; Pereira, M. T.; Ortigueira, J. M.; Lata, D.; López-Torres, M.; Fernández, J. J.; Fernández, A.; Adams, H. *J. Organomet. Chem.* **1998**, 566, 93–101.
 - (38) Fernández, A.; Uría, P.; Fernández, J. J.; López-Torres, M.; Suárez, A.; Vázquez-García, D.; Pereira, M. T.; Vila, J. M. *J. Organomet. Chem.* **2001**, 620, 8–19.
 - (39) Fernández, A.; Fernández, J. J.; López-Torres, M.; Suárez, A.; Ortigueira, J. M.; Vila, J. M.; Adams, H. *J. Organomet. Chem.* **2000**, 612, 85–95.
 - (40) Fernández, J. J.; Fernández, A.; López-Torres, M.; Vázquez-García, D.; Rodríguez, A.; Varela, A.; Vila, J. M. *J. Organomet. Chem.* **2009**, 694 (14), 2234–2245.
 - (41) Fernández, A.; Vázquez-García, D.; Fernández, J. J.; López-Torres, M.; Suárez, A.; Vila, J. M. *J. Organomet. Chem.* **2005**, 690 (16), 3669–3679.
 - (42) García-Herbosa, G.; Conelly, N. G.; Munoz, A.; Cuevas, J. V.; Orpen, A. G.; Politzer, S. D. *Organometallics* **2001**, 20 (15), 3223–3229.
 - (43) Muñoz, M. S.; García, B.; Ibeas, S.; Hoyuelos, F. J.; Peñacoba, I.; Navarro, A. M.; Leal, J. M. *New J. Chem.* **2004**, 28, 1450–1456.
 - (44) Aiello, I.; Ghedini, M.; Deda, M. La; Martino, T. *Inorg. Chem. Commun.* **2007**, 10, 825–828.
 - (45) Aiello, I.; Ghedini, M.; Deda, M. La. *J. Luminiscence* **2002**, 96, 249–259.
 - (46) López-Torres, M.; Fernández, A.; Suárez, A.; Pereira, M. T.; Ortigueira, J. M.; Vila, J. M.; Adams, H. *Inorg. Chem.* **2001**, 40 (II), 4583–4587.
 - (47) Janiak, C. *J. Chem. Soc. Dalt. Trans.* **2000**, 3885–3896.
 - (48) Roesky, H. W.; Andruh, M. *Coord. Chem. Rev.* **2003**, 236, 91–119.
 - (49) Khlobystov, A. N.; Blake, A. J.; Champness, N. R.; Lemenovskii, D. A.; Majouga, A. G.; Zyk, N. V.; Schröder, M. *Coord. Chem. Rev.* **2001**, 222 (1), 155–192.
 - (50) Tomic, Z. D.; Sredojevic, D.; Zarić, S. D. *Crystall Growth Des.* **2006**, 6 (1), 29–31.
 - (51) Sredojević, D. N.; Tomić, Z. D.; Zarić, S. D. *Cryst. Growth Des.* **2010**, 10, 3901–3908.
 - (52) Tomić, Z. D.; Novaković, S. B.; Zarić, S. D. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2004**, No. 11, 2215–2218.
 - (53) Sredojević, D.; Tomić, Z.; Zarić, S. *Cent. Eur. J. Chem.* **2007**, 5 (1), 20–31.
 - (54) Malenov, D. P.; Janjić, G. V.; Medaković, V. B.; Hall, M. B.; Zarić, S. D. *Coord. Chem. Rev.* **2016**, 345, 318–341.
 - (55) V. Petrovic, P.; Janjic, G. V.; Zarić, S. D. *Crystall Growth Des.* **2014**, 14, 3880–3889.
 - (56) Shao, P.; Sun, W. *Inorg. Chem.* **2007**, 46 (21), 8603.
 - (57) Chen, Z.; Wannere, C. S.; Corminboeuf, C.; Puchta, R.; von Ragué Schleyer, P. *Chem. Rev.* **2005**, 105 (10), 3842–3888.
 - (58) Masui, H. *Coord. Chem. Rev.* **2001**, 219–221, 957–992.

- (59) Milcic, M. K.; Ostojic, B. D.; Zarić, S. D. *Inorg. Chem.* **2007**, *46* (17), 7109–7114.
- (60) Iron, M. A.; Martin, J. M. L.; van der Boom, M. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125* (38), 11702–11709.
- (61) Ghedini, M.; Aiello, I.; Crispini, A.; Golemme, A.; La Deda, M.; Pucci, D. *Coord. Chem. Rev.* **2006**, *250* (11–12), 1373–1390.
- (62) Lu, W.; Zhu, N.; Che, C. *Chem. Commun.* **2002**, *3*, 900–901.
- (63) Bardají, M.; Laguna, A.; Vicente, J.; Jones, P. G. *Inorg. Chem.* **2001**, *40* (12), 2675–2681.
- (64) Chellan, P.; Land, K. M.; Shokar, A.; Au, A.; An, S. H.; Clavel, C. M.; Dyson, P. J.; Kock, C. de; Smith, P. J.; Chibale, K.; Smith, G. S. *Organometallics* **2012**, *31*, 5791–5799.
- (65) Calvet, T.; Crespo, M.; Font-Bardía, M.; Jansat, S.; Martínez, M. *Organometallics* **2012**, *31* (11), 4367–4373.
- (66) Lopez, O.; Crespo, M.; Font-Bardía, M.; Solans, X. *Organometallics* **1997**, *16* (6), 1233–1240.
- (67) Pregosin, P. S.; Kunz, R. W. In *NMR Basic Principles and Progress*; Springer, Berlin, Heidelberg.
- (68) Albert, J.; Gómez, M.; Granell, J.; Sales, J.; Solans, X. *Organometallics* **1990**, *9*, 1405–1413.
- (69) Bosque, R.; Granell, J.; Sales, J.; Font-Bardía, M.; Solans, X. *J. Organomet. Chem.* **1993**, *453*, 147–154.
- (70) Cordero, B.; Platero-Prats, A. E.; Revés, M.; Echeverría, J.; Cremades, E.; Barragán, F.; Álvarez, S. *Dalt. Trans.* **2008**, 2832–2838.
- (71) Alonso, M.; Woller, T.; Martín-Martínez, F. J.; Contreras-García, J.; Geerlings, P.; De Proft, F. *Chem. - A Eur. J.* **2014**, *20* (17), 4931–4941.
- (72) Crispini, A.; Ghedini, M. *J. Chem. Soc. Dalt. Trans.* **1996**, No. 2, 75–80.
- (73) Ather, A. Q.; Tahir, M. N.; Khan, M. A.; Athar, M. M. *Acta Crystallogr. Sect. E Struct. Reports Online* **2010**, E66, o2107–o2107.
- (74) Lersch, M.; Tilset, M. *Chem. Rev.* **2005**, *105* (6), 2471–2526.
- (75) Boutadla, Y.; Davies, D. L.; Macgregor, S. A.; Poblador-Bahamonde, A. I. *Dalt. Trans.* **2009**, No. 30, 5832.
- (76) Balcells, D.; Clot, E.; Eisenstein, O. *Chem. Rev.* **2010**, *110* (2), 749–823.
- (77) Gilbert, T. M.; Hristov, I.; Ziegler, T. *Organometallics* **2001**, *20* (6), 1183–1189.
- (78) Paul, A.; Musgrave, C. B. *Organometallics* **2007**, *26* (4), 793–809.
- (79) Li, J. L.; Geng, C. Y.; Huang, X. R.; Zhang, X.; Sun, C. C. *Organometallics* **2007**, *26* (9), 2203–2210.
- (80) Khaskin, E.; Zavalij, P. Y.; Vedernikov, A. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128* (40), 13054–13055.
- (81) Johansson, L.; Ryan, O. B.; Rømming, C.; Tilset, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123* (27), 6579–6590.
- (82) Maidich, L.; Dettori, G.; Stoccoro, S.; Cinellu, M. A.; Rourke, J. P.; Zucca, A. *Organometallics* **2015**, *34* (5), 817–828.
- (83) Butschke, B.; Schwarz, H. *Chem. Sci.* **2012**, *3* (2), 308–326.
- (84) Juliá, F.; González-Herrero, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138* (16), 5276–5282.
- (85) Roselló-Merino, M.; Rivada-Wheelaghan, O.; Ortuño, M. A.; Vidossich, P.; D'ez, J.; Lledós, A.; Conejero, S. *Organometallics* **2014**, *33* (14), 3746–3756.
- (86) Marrone, A.; Re, N.; Romeo, R. *Organometallics* **2008**, *27* (10), 2215–2222.
- (87) Butschke, B.; Schlangen, M.; Schröder, D.; Schwarz, H. *Chem. - A Eur. J.* **2008**, *14* (35), 11050–11060.
- (88) Li, Y.; Carroll, J.; Simpkins, B.; Ravindranathan, D.; Boyd, C. M.; Huo, S. *Organometallics* **2015**, *34* (13), 3303–3313.
- (89) Rao, A. R. B.; Pal, S. *J. Organomet. Chem.* **2014**, *762*, 58–66.
- (90) Albrecht, M. *Chem. Rev.* **2010**, *110* (2), 576–623.

- (91) Ke, Z.; Cundari, T. R. *Organometallics* **2010**, 29 (4), 821–834.
- (92) Park, J. K.; Kim, B. G. *Bull. Korean Chem. Soc* **2006**, 27 (9).
- (93) Kluge, T.; Bette, E.; Bette, M.; Schmidt, J.; Steinborn, D. *J. Organomet. Chem.* **2014**, 762, 48–57.
- (94) Samanta, A. K.; Czakó, G.; Wang, Y.; Mancini, J. S.; Bowman, J. M.; Reisler, H. *Acc. Chem. Res.* **2014**, 47, 2700–2709.
- (95) Cave, G. W. V.; Fanizzi, F. P.; Deeth, R. J.; Errington, W.; Rourke, J. P. *Organometallics* **2000**, 19 (25), 1355–1364.
- (96) Gorelsky, S. I.; Lapointe, D.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 10848–10849.
- (97) García-Cuadrado, D.; Mendoza, P. de; Braga, A. A. C.; Maseras, F.; Echavarren, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 6880–6886.
- (98) Biswas, B.; Sugimoto, M.; Sakaki, S. *Organometallics* **2000**, 19, 3895–3908.

5. AUTOENSAMBLADOS SUPRAMOLECULARES, DIRIGIDOS POR CENTROS METÁLICOS DE Pd(II) Y Pt(II) DERIVADOS DE CARBENOS *N*-HETEROCÍCLICOS.

En el presente capítulo se muestran los resultados obtenidos del estudio del autoensamblaje de una serie de nuevos receptores metalocíclicos dinucleares M_2L_2 de geometría cuadrada y rectangular. Dichos receptores fueron obtenidos en agua a partir de ligandos derivados de *N*-monoalquil-4,4'-bipiridinio y centros metálicos de Pd(II) y Pt(II), de geometría planocuadrada que contienen en su estructura ligandos quelato carbeno 1,1'-di(metil)-3,3'-metilen-4-diimidazol-2,2'-ilideno. Previa a la preparación de los metalociclos, se estudió la aptitud de estas esquinas metálicas para el intercambio de ligandos piridínicos y también se llevó a cabo un estudio conformacional de las mismas, a través de la formación de complejos con los ligandos 2,2'-piridina y 2,2'-bipirimidina y de su modelización mediante cálculos DFT. En el caso de los derivados metalocíclicos Pd_2L_2 , éstos se prepararon y caracterizaron por RMN en medio acuoso y se pudo comprobar que presentan especiación dependiente de su concentración en disolución. Por otro lado, y en clara contraposición a las condiciones de reacción energéticas requeridas usualmente para la formación de metalociclos debido a la intercia de los enlaces Pt(II)-N(Py), la síntesis de los metalociclos Pt_2L_2 se llevó a cabo mediante el autoensamblaje de los componentes de partida a temperatura ambiente en pocas horas, debido al fuerte efecto *trans* ejercido por el ligando carbeno. Estudios de difracción de rayos X de monocristal de dos de los receptores obtenidos arrojaron información adicional de la estructura de dichas supramoléculas, cuya capacidad como receptores fue explorada mediante la preparación y estudio de los correspondientes complejos de inclusión en agua, empleando 1,5-dihidroxinaftaleno como modelo de sustrato.

5.1. INTRODUCCIÓN.

El desarrollo de receptores moleculares adaptados es el corazón de la química supramolecular, permitiendo la construcción de arquitecturas topológicamente complejas^{1,2,3}, así como la síntesis de múltiples sistemas receptor-sustrato con aplicaciones prácticas, en campos como la detección de biomoléculas^{4,5}, diseño de fármacos^{6,7}, detección y eliminación de contaminantes⁸ o catálisis^{9,10,11}, entre otros. En este contexto, el autoensamblaje dirigido por centros metálicos^{12,13,14,15,16} se ha consolidado como una herramienta muy versátil para la preparación de receptores metalocíclicos y sus complejos supramoleculares derivados^{17,18,19,20,21,22}.

Generalmente, los receptores metalocíclicos tienen varias ventajas sobre sus componentes de partida, además el tamaño y la forma de sus cavidades interiores pueden ser controlados mediante

una elección cuidadosa de los ligandos, el uso de diferentes iones metálicos facilita la solubilidad de los sustratos en medios acuosos y orgánicos, y a mayores el autoensamblaje dirigido por centros metálicos permite la introducción de propiedades asociadas con la naturaleza del metal empleado. En nuestro caso particular, hemos enfocado parte de nuestra investigación en los últimos años en la síntesis de nuevos metalociclos dinucleares de Pd(II) / Pt(II) cuadrados y rectangulares^{23,24,25,26,27,28}. La obtención de estos receptores a menudo se consigue por autoensamblaje de ligandos bidentados de *N*-monoalquil-4,4'-bipiridinio o *N*-monoalquil-2,7-diazapirenio, dirigido por centros metálicos de (en) ML_2 (**5**, **Figura 1**, M= Pd(II)/Pt(II), L= NO₃)²⁹, una estrategia que permite la obtención de receptores con un fuerte carácter π deficiente, implementando las interacciones π - π en los procesos de enlace³⁰.

Siguiendo este razonamiento, nos planteamos la posibilidad de modificar los metalociclos antes mencionados, sustituyendo los ligandos quelato etilendiamina **5(M)** por biscarbenos *N*-heterocíclicos **6(M)**.

Los apéndices contienen la caracterización detallada de todos los compuestos: RMN 1D y 2D, los experimentos de dilución para los metalociclos de Pd(II) y Pt(II), los experimentos de polaridad y competición para los metalociclos de Pt(II), los experimentos Uv-Vis para los complejos de inclusión, la información cristalográfica para **9**-PF₆, **R3**-8PF₆ y **R6**-2Br-4NO₃, y la información relativa a los cálculos DFT.

Los motivos de la introducción de carbenos *N*-heterocíclicos (NHCs) en nuestras estructuras metalocíclicas son variados. Estas especies, en particular los carbenos NHCs derivados de anillos diferentemente sustituidos, son ligandos versátiles con un fuerte carácter σ -dador. Además este tipo de ligandos forman una amplia variedad de complejos con fuertes enlaces M-C y elevada estabilidad^{31, 32, 33, 34, 35}.

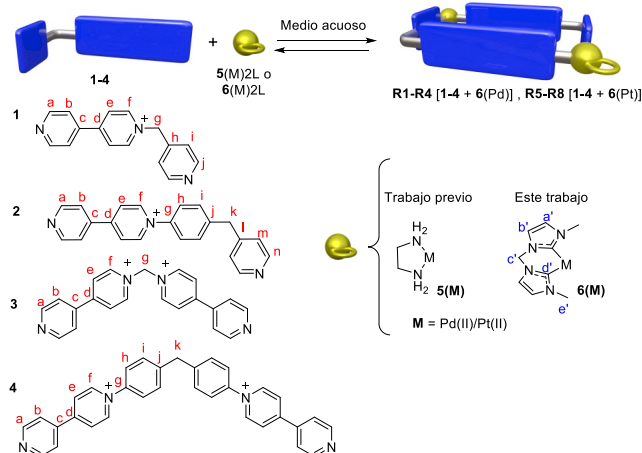


Figura 1. Representación esquemática del autoensamblaje de los receptores metalocíclicos discutidos en este trabajo.

Los complejos de NHCs con metales de transición han sido ampliamente estudiados como catalizadores en múltiples reacciones, como son la formación de enlaces C-C y C-heteroátomo o reacciones de polimerización^{36, 37} y algunos estudios llevados a cabo en los últimos años han demostrado que pueden presentar prometedoras aplicaciones en química médica^{38, 39, 40}. Cabe comentar, en relación al estudio que nos ocupa, que recientemente se han descrito un pequeño número de ejemplos en donde los carbenos son usados como grupos protectores *cis* en química supramolecular^{41, 42} (ver **introducción**, apartado **2.3.1.3**).

En base a lo que antecede, como modelo de centro metálico para nuestras investigaciones elegimos el complejo previamente reportado 1,1'-di(metil)-2,3'-metilen-4-diimidazol-2,2'-diilideno paladio (II) dinitrato⁴³ **6(Pd)**·2NO₃ y 1,1'-di(metil)-2,3'-metilen-4-diimidazol-2,2'-diilideno platino (II) dinitrato⁴⁴ **6(Pt)**·2NO₃ (**Figura 1**). Teniendo en cuenta el fuerte efecto *trans* que ejercen los ligandos quelato NHC en el entorno de coordinación de los centros metálicos de Pd (II) y Pt(II)⁴⁵, es de esperar que se labilice el enlace de coordinación normalmente inerte Pt-

N(Py), de modo que, en principio, las dos posiciones lábiles situadas en *cis* ocupadas por ligandos nitrato, podrán ser fácilmente desplazadas en agua por una serie de ligandos derivados de *N*-monoalquil-4,4'-bipiridinio, dando lugar al autoensamblaje de receptores dinucleares de diferentes formas y tamaños bajo estricto control termodinámico, incluso a temperatura ambiente⁴⁶.

5.2. EXPERIMENTAL, MÉTODOS DE SÍNTESIS

5.2.1. Síntesis de los centros metálicos de Pd(II) y Pt(II) derivados de carbenos NHCs.

Prevía a la preparación de los complejos metálicos de Pd(II) y Pt(II) derivados de carbenos NHCs, se preparó la sal de imidazolio precursora del biscarbena a través de la modificación del método desarrollado por S. Ahrens⁴⁷.

Síntesis de dibromuro de 1,1'-di(metil)-3,3'-metilen-4-diimidazolio **6·2Br**.

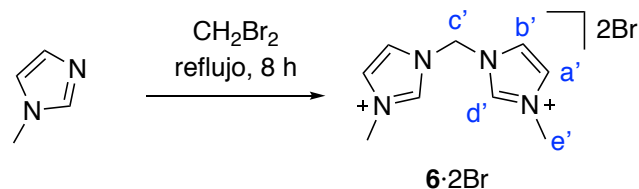


Figura 2. Síntesis del precursor de carbena **6·2Br**.

Una mezcla de 2 mL (25.2 mmol, 2 eq.) de *N*-metilimidazol y 0.89 mL (12.6 mmol, 1 eq) de CH₂Br₂ se agita a reflujo 8 h. El sólido blanco formado se filtra y lava con 15 mL de acetona y 10 mL de éter dietílico (96% rend.).

¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 9.62 (s, 1H, H_{d'}), 8.14, 7.85 (s, 2H, H_{a'/b'}), 6.82 (s, 2H, H_{c'}), 3.92 (s, 3H, H_{e'}).

¹³C RMN (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 138.5 (C_{d'}), 124.7, 122.4 (C_{a'/b'}), 58.2 (C_{c'}), 36.7 (C_{e'}).

Síntesis de 1,1'-di(metil)-3,3'-metilen-4-diimidazol-2,2'-diilideno paladio (II) dibromuro **6(Pd)·2Br**.

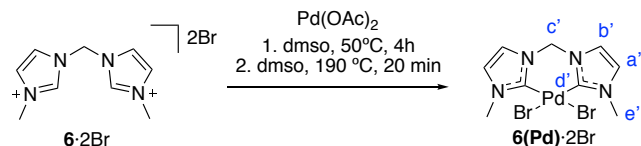


Figura 3. Síntesis del complejo **6(Pd)·2Br**.

El complejo carbénico 1,1'-di(metil)-2,3'-metilen-4-diimidazol-2,2'-diilideno paladio (II) dibromuro **6(Pd)·2Br** fue preparado mediante una adaptación de un procedimiento descrito en la bibliografía⁴³. Se disuelven 340 mg (1 mmol, 1 eq.) de la sal de imidazolio junto con 224 mg de Pd(OAc)₂ (1 mmol, 1 eq.) en un balón pera Schlenk de 50 cm³ con 10 mL de dimetilsulfóxido seco. Se purga con Ar y se calienta en primer lugar durante 4 h a 50 °C y a continuación durante 20 min a reflujo. La disolución resultante se filtra para eliminar la pequeña cantidad de Pd(0) formado y se elimina el disolvente en la línea de vacío. El sólido obtenido se filtra y se lava con tetrahidrofurano (3 x 5 mL) hasta la obtención de un sólido marrón (50 % rend.).

¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 7.59 (s, 2H, H_b), 7.33 (s, 2H, H_a), 6.27 (s, 2H, H_c), 3.90 (s, 6H, H_e).

¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 147.1 (C_d), 123.7 (C_a), 121.9 (C_b), 62.9 (C_c), 39.1 (C_e).

FAB-MS: *m/z* 443.0 [M⁺], 362.9 [M-Br]⁺

Síntesis de 1,1'-di(metil)-3,3'-metilen-4-diimidazol-2,2'-diilideno platino (II) dibromuro **6(Pt)·2Br**.

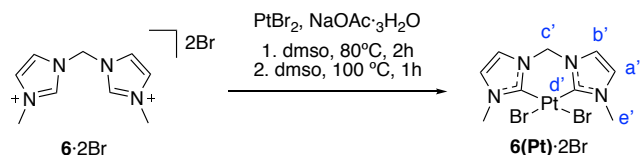


Figura 4. Síntesis del complejo **6(Pt)·2Br**.

El complejo 1,1'-di(metil)-2,3'-metilen-4-diimidazol-2,2'-diilideno platino (II) dibromuro **6(Pt)·2Br** se preparó de acuerdo al procedimiento descrito en la bibliografía⁴⁴. Se disuelven en un matraz Schlenk (con forma de pera de 100 cm³) 200 mg de PtBr₂ (0.56 mmol, 1 eq.), 153 mg NaOAc·3H₂O (1.12 mmol, 2 eq.) y 190 mg de la sal de imidazolio (0.56 mmol, 1 eq.) en 4 mL de dmsol seco. Después de purgar con Ar durante 5

minutos, se calienta la disolución resultante a 80 °C durante 2 h y posteriormente a 100 °C 1 h. Después de evaporar el disolvente en la línea de vacío, el residuo se lava dos veces con porciones de CH₂Cl₂ de 2 mL. A continuación, se lava el residuo con 5 mL de agua y finalmente con 10 mL de THF y se seca a vacío para dar lugar a un sólido amarillo pálido (64 % rend.).

¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ: 7.54 (s, 2H, H_b), 7.33 (s, 2H, H_b), 6.11, 5.98 (d, 2H, *J* = 13.1 Hz, H_{c1}/H_{c2}), 3.85 ppm (s, 6H, H_e).

¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆) 145.3 (C_d), 123.1 (C_a), 120.9 (C_b), 62.4 (C_c), 38.5 (C_e).

ESI-MS: *m/z* 531 [M⁺], 451 [M-2Br]⁺, 369 [M-2Br]⁺.

Síntesis de 1,1'-di(metil)-3,3'-metilen-4-diimidazol-2,2'-diilideno paladio (II) dinitrato **6(Pd)·2NO₃**.

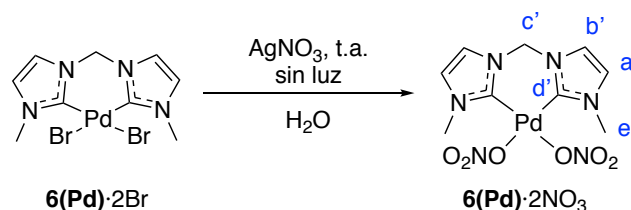


Figura 5. Síntesis del complejo **6(Pd)·2NO₃**.

Una suspensión de 84 mg (0.19 mmol, 1 eq.) de **6(Pd)·2Br** y 64 mg (0.38 mmol, 2 eq.) de AgNO₃ en agua (10 mL) se agita a temperatura ambiente durante 14 h en ausencia de luz. La disolución resultante se filtra sobre Celita, y el disolvente se evapora a presión reducida hasta obtener un sólido que se tritura con Et₂O (5 mL) y se seca a vacío. Se obtiene **6(Pd)·2NO₃** como un sólido gris (75% rend.).

¹H RMN (500 MHz, D₂O) δ: 7.46 (d, 2H, *J* = 2.0 Hz, H_b), 7.18 (d, 2H, *J* = 2.0 Hz, H_a), 6.27 (m, 2H, H_{c1/c2}), 3.88 (s, 6H, H_e).

¹³C NMR (125 MHz, D₂O) δ: 145.9 (C_d), 123.6 (C_a), 122.0 (C_b), 62.5 (C_c), 36.7 (C_e).

HR-ESI-MS *m/z*: [M-NO₃]⁺, calc. para C₉H₁₂N₅O₃Pd, 343.9969; exp., 343.9969; error, -0.1 ppm; [MH-2NO₃]⁺, calc. para C₉H₁₃N₄Pt, 283.0174; exp., 283.0170; error, -1.7 ppm.

Análisis elemental. Calc. C₉H₁₂N₆O₆Pd: C, 26.58;

H, 2.97; N, 20.67. Exp.: C, 26.49; H, 4.22; N, 20.60.

Síntesis de 1,1'-di(metil)-3,3'-metilen-4-diimidazol-2,2'-diilideno platino (II) dinitrato 6(Pt)·2NO₃.

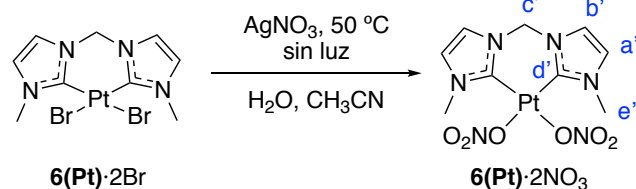


Figura 6. Síntesis del complejo 6(Pt)·2NO₃.

Se suspenden 68 mg (0.128 mmol, 1 eq.) de 6(Pt)·2Br y dos equivalentes de AgNO₃ en 15 mL de agua y 1 mL de CH₃CN, y el sistema se calienta 24 h a 50 °C en ausencia de luz. Finalizada la reacción, la disolución resultante se filtra sobre Celita y el disolvente se elimina a vacío, dando lugar al producto deseado como un sólido gris (80% rend.).

¹H RMN (500 MHz, D₂O) δ: 7.44 (d, 2H, *J* = 2.2 Hz, H_{b'}), 7.21 (d, 2H, *J* = 2.1 Hz, H_{a'}), 6.12 (s, 2H, H_{c'}), 3.87 (s, 6H, H_{e'}). ¹³C NMR (125 MHz, D₂O) δ: 129.6 (C_{d'}), 122.9 (C_{a'}), 121.2 (C_{b'}), 62.1 (C_{c'}), 36.23 (C_{e'}).

HR-ESI-MS *m/z*: [M-NO₃]⁺, calc. para C₉H₁₂N₅O₃Pt, 433.0582; exp., 433.0554; error, 0.3 ppm; [M-2NO₃]⁺², calc. para C₉H₁₂N₄Pt, 185.5360; exp., 185.5370; error, 0.1 ppm.

Análisis elemental calc. para C₉H₁₂N₆O₆Pd: C, 21.82; H, 2.44; N, 16.97. exp.: C, 21.73; H, 2.40; N, 17.00.

5.2.2. Síntesis de los complejos de Pd (II) con ligandos bipyridina y bipyrimidina.

Con el fin de estudiar las posibles conformaciones del complejo carbénico y la posibilidad de isomería en los metalociclos, se llevó a cabo la síntesis de los complejos 9·2NO₃ y 10·2NO₃. La síntesis de estos compuestos se llevó a través de dos vías: *in situ* en tubo de RMN, tras mezclar dos disoluciones equimolares del correspondiente ligando 2,2'-piridina 7 y 2,2'-bipyrimidina 8 con el complejo 6(Pd)·2NO₃ y también a escala preparativa, tal y como se detalla a continuación.

Complejo 9·2NO₃.

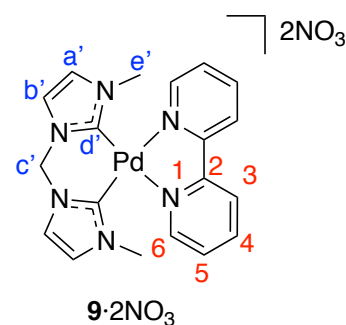


Figura 7. Representación esquemática del complejo 9·2NO₃.

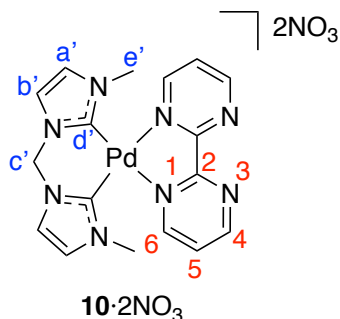
Se añaden 9.5 mg (0.06 mmol) del ligando 7 a una disolución de 25 mg (0.06 mmol) del complejo 6(Pd)·2NO₃ en H₂O (10 mL) y se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente. Transcurrido una hora se añade KPF₆ en exceso y el complejo precipita de forma cuantitativa como 9·2PF₆. Tras filtrarlo y lavarlo con abundante agua (50 mL) se puede caracterizar por espectrometría de masas al ser soluble en disolventes orgánicos.

¹H RMN (9·2NO₃, 500 MHz, D₂O) δ: 8.40 (dt, 2H, *J* = 8.2, 1.0 Hz, H₃), 8.37 (ddd, 2H, *J* = 5.5, 1.5, 0.7 Hz, H₆), 8.24 (m, 2H, H₄), 7.63 (m, 2H, H₅), 7.53 (d, 2H, *J* = 2.1 Hz, H_{b'}), 7.21 (d, *J* = 2.1 Hz, H_{a'}), 6.56, 6.22 (d, *J* = 13.4 Hz, 2H), 3.77 (s, 6H, H_{e'}).

¹³C NMR (9·2NO₃, 125 MHz, D₂O) δ 158.0 (C_{d'}), 156.2 (C₂), 151.8 (C₆), 141.6 (C₄), 127.3 (C₅), 123.6 (C₃), 123.6 (C_{a'}), 123.0 (C_{b'}), 63.3 (C_{c'}), 37.5 (C_{e'}).

¹H NMR (9·2PF₆, 500 MHz, CD₃CN) δ: 8.36 (dt, 2H, *J* = 8.1, 1.1 Hz, H₃), 8.27 (ddd, 2H, *J* = 5.5, 1.5, 0.8 Hz, H₆), 8.24 (td, 2H, *J* = 7.9, 1.6 Hz, H₄), 7.62 (ddd, 2H, *J* = 7.7, 5.5, 1.3 Hz, H₅), 7.45 (d, 2H, *J* = 2.0 Hz, H_{b'}), 7.14 (d, 2H, *J* = 2.0 Hz, H_{a'}), 6.38, 6.04 (d, 2H, *J* = 13.4 Hz, H_{c1'}/H_{c2'}), 3.69 (s, 6H, H_{e'}).

HR-ESI-MS (9·2PF₆) *m/z*: [M-PF₆]⁺, calc. para C₁₉H₂₀N₆F₆PPd, 583.0420; exp. 583.0404; error, -2.8 ppm; [M-2PF₆]⁺², calc. para C₁₉H₂₀N₆Pd, 219.0386; exp. 219.54; error, 4.7 ppm.

Complejo $10 \cdot 2\text{NO}_3$.**Figura 8.** Representación esquemática del complejo $10 \cdot 2\text{NO}_3$.

Se añaden 9.7 mg (0.06 mmol) del ligando **8** a una disolución de 25 mg (0.06 mmol) del carbeno **6(Pd)**· 2NO_3 en H_2O (10 mL) y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante una hora. A continuación se añade KPF_6 en exceso obteniéndose de forma cuantitativa el complejo $10 \cdot 2\text{PF}_6$, el cual se filtra y se lava con agua (50 mL). De este modo, es posible su caracterización por espectrometría de masas al ser soluble en disolventes orgánicos.

^1H NMR ($10 \cdot 2\text{NO}_3$, 500 MHz, D_2O) δ : 9.38 (sa, 2H, H_4), 8.89 (sa, 2H, H_6), 8.01 (t, 2H, $J = 5.3$ Hz, H_5), 7.69 (d, 2H, $J = 2.1$ Hz, H_b), 7.37 (d, 2H, $J = 2.1$ Hz, H_a), 6.65, 6.37 (d, 2H, $J = 13.4$ Hz, 1H), 3.91 (s, 6H, H_c).

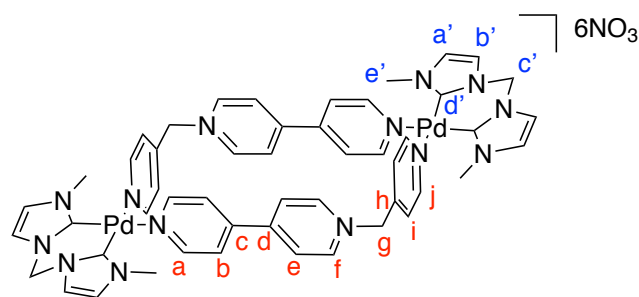
ESI-MS ($10 \cdot 2\text{PF}_6$) m/z : $[\text{M} \cdot \text{PF}_6]^+$ 585.03; $[\text{M} \cdot 2\text{PF}_6]^{+2}$ 220.04.

5.2.3. Autoensamblaje de los metalociclos de paladio **R1-R4 en agua.**

Los ligandos **1**⁴⁸, **2**⁴⁹, **3**⁵⁰ y **4**⁴⁶ fueron provistos por el grupo de Química supramolecular y Heterocíclica de la UDC y fueron preparados con los métodos descritos anteriormente en sus publicaciones.

Los metalociclos **R1-R4** se obtuvieron mezclando cantidades equimoleculares de disoluciones stock del correspondiente ligando **1-4** y el complejo metálico **6(Pd)**· 2NO_3 , en D_2O . Estos compuestos no se pudieron aislar pero se caracterizaron a través de RMN, resultando ser los únicos productos presentes en la disolución, dentro del

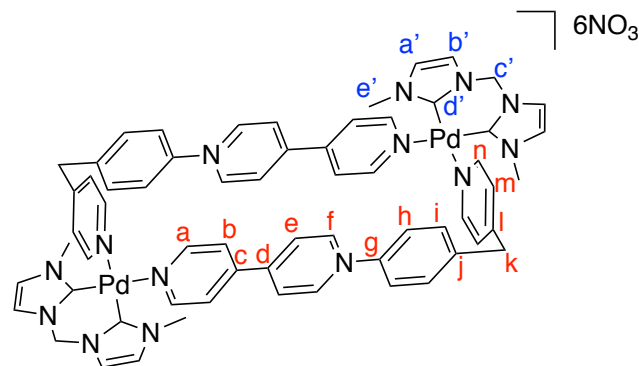
intervalo de concentración indicado para cada uno a continuación.

Metalociclo **R1· 6NO_3 .****Figura 9.** Representación esquemática del metalociclo $\text{R1} \cdot 6\text{NO}_3$.

Autoensamblado en agua en el rango de concentración de 10-2.5 mM.

^1H RMN (500 MHz, D_2O) δ : 9.04 (d, 4H, $J = 6.6$ Hz, H_a), 9.00 (d, 4H, $J = 6.7$ Hz, H_f), 8.98 (d, 4H, $J = 6.6$ Hz, H_j), 8.22 (s, 4H, H_e), 7.87 (d, 4H, $J = 4.6$ Hz, H_b), 7.80 (d, 4H, $J = 5.4$ Hz, H_i), 7.56, 7.54 (d, 4H, $J = 2.0$ Hz, H_b), 7.13, 7.10 (d, 4H, $J = 2.0$ Hz, H_a), 6.75, 6.37 (d, 4H, $J = 13.0$ Hz, $\text{H}_{c1}/\text{H}_{c2}$), 3.35 (s, 12H, $J = 3.0$ Hz, H_c).

^{13}C RMN (125 MHz, D_2O) δ : 152.2 (C_d), 152.1 (C_h), 152.0 (C_a), 151.8 (C_j), 145.0 (C_d), 144.8 (C_f), 143.97 (C_e), 126.9 (C_i), 126.3 (C_e), 124.4 (C_h), 123.8, 123.7 (C_a), 122.08, 122.06 (C_b), 62.9 (C_c), 48.8 (C_g), 36.9 (C_e).

Metalociclo **R2· 6NO_3 .****Figura 10.** Representación esquemática del metalociclo $\text{R2} \cdot 6\text{NO}_3$.

Autoensamblado en agua en el rango de concentración de 10-2.5 mM.

^1H RMN (500 MHz, D_2O) δ : 9.12 (d, 4H, $J = 6.4$ Hz, H_a), 8.99 (d, 4H, $J = 6.6$ Hz, H_f), 8.80 (d, 4H,

$J = 6.4$ Hz, H_n), 8.33 (d, 4H, $J = 6.7$ Hz, H_e), 7.97 (d, 4H, $J = 6.5$ Hz, H_b), 7.58 (d, 4H, $J = 6.1$ Hz, H_m), 7.56, 7.55 (d, 4H, $J = 2.0$ Hz, $H_{b'}$), 7.52 (m, 8H, H_h , H_i), 7.14, 7.12 (d, 4H, $J = 2.0$ Hz, $H_{a'}$), 6.76, 6.38 (d, 4H, $J = 13.2$ Hz, $H_{c1'}/H_{c2'}$), 4.15 (d, 4H, $J = 15.5$ Hz, H_k), 3.45 (d, 12H, $J = 19.1$ Hz, H_e).

^{13}C RMN (125 MHz, D_2O) δ : 154.5 (C_l), 153.0 (C_g), 152.6 ($C_{d'}$), 152.2 (C_d), 151.8 (C_a), 150.8 (C_n), 144.6 (C_c), 144.3 (C_f), 140.7 (C_i), 130.5 (C_j), 126.8 (C_m), 125.9 (C_e), 124.7 (C_b), 124.1 (C_h), 123.73, 123.69 ($C_{a'}$), 122.00, 121.97 ($C_{b'}$), 62.9 (C_c), 40.2 (C_k), 36.9, 36.8 ($C_{e'}$).

Metalociclo R3·8NO₃.

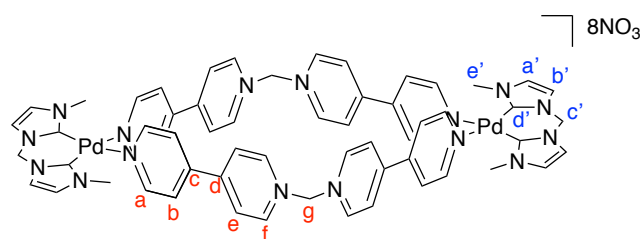


Figura 11. Representación esquemática del metalociclo R3·8NO₃.

Autoensamblado en agua en el rango de concentración de 15-2.5 mM.

^1H RMN (500 MHz, D_2O) δ : 9.41 (d, 8H, $J = 6.8$ Hz, H_f), 9.18 (d, 8H, $J = 6.2$ Hz, H_a), 8.55 (d, 8H, $J = 6.7$ Hz, H_e), 8.06 (d, 8H, $J = 6.5$ Hz, H_b), 7.57 (d, 4H, $J = 1.6$ Hz, $H_{b'}$), 7.14 (d, 4H, $J = 1.5$ Hz, $H_{a'}$), 6.77, 6.40 (d, $J = 12.7$ Hz, 4H, $H_{c1'}/H_{c2'}$), 3.52 (s, 12H, H_e).

^{13}C RMN (125 MHz, D_2O) δ : 155.07 (C_d), 152.05 (C_a), 151.75 ($C_{d'}$), 145.78 (C_f), 143.70 (C_c), 127.19 (C_e), 124.92 (C_b), 123.84 ($C_{a'}$), 122.15 ($C_{b'}$), 62.95 (C_c), 52.0 (C_g) 36.98 ($C_{e'}$).

Metalociclo R4·8NO₃.

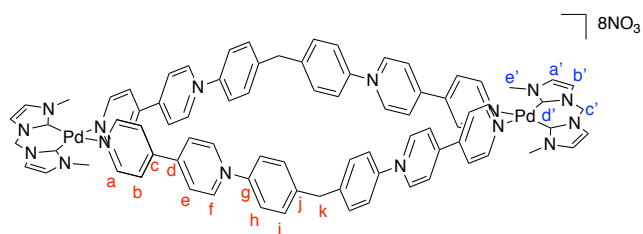


Figura 12. Representación esquemática del metalociclo R4·8NO₃.

Autoensamblado en agua en el rango de concentración de 15-2.5 mM.

^1H RMN (500 MHz, D_2O) δ : 9.27 (d, 8H, $J = 6.4$ Hz, H_f), 9.01 (d, 8H, $J = 6.2$ Hz, H_a), 8.62 (d, 8H, $J = 6.4$ Hz, H_e), 8.17 (d, 8H, $J = 6.4$ Hz, H_b), 7.78 (d, 8H, H_h), 7.69 (d, 8H, H_i), 7.50 (m, 4H, $H_{b'}$), 7.17 (m, 4H, $H_{a'}$), 6.58, 6.30 (d, 4H, $J = 13.1$ Hz, $H_{c1'}/H_{c2'}$), 4.27 (s, 4H, H_k), 3.80 (s, 12H, $H_{e'}$).

^{13}C RMN (125 MHz, D_2O) δ : 152.5 (C_a), 144.8 (C_f), 140.8 (C_c), 131.0 (C_i), 126.3 (C_e), 124.8 (C_b), 124.2 (C_h), 123.6 ($C_{a'}$), 122.0 ($C_{b'}$), 62.83, 62.55 ($C_{c'}$), 51.5 (C_k), 36.7 ($C_{e'}$).

5.2.4. Autoensamblaje de los metalociclos de platino R5-R8 en agua.

Los correspondientes metalociclos de Pt(II) se prepararon mezclando cantidades equimolares de disoluciones stock 10 mM del correspondiente ligando 1-4 y el carbeno 6(Pt)·2NO₃ en D_2O , y se obtienen como único producto en el rango de concentración de 5-0.1 mM. Al igual que para sus análogos de paladio, estos metalociclos fueron obtenidos y caracterizados en disolución. Los tiempos de reacción para la formación de cada uno de ellos se especifica a continuación.

Metalociclo R5·6NO₃.

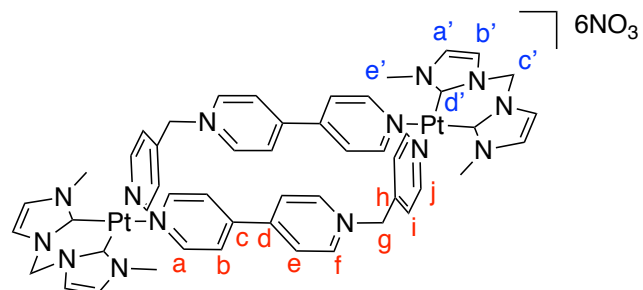


Figura 13. Representación esquemática del metalociclo R5·6NO₃.

Tiempo de reacción= 16h.

^1H RMN (500 MHz, D_2O) δ : 9.06 (d, J = 6.9 Hz, 4H, H_a), 9.02 (d, 4H, J = 6.8Hz, H_f), 8.99 (d, 4H, J = 6.8Hz, H_j), 8.21 (m, 4H, H_e), 7.84 (s, 4H, H_b), 7.80 (s, 4H, H_i), 7.46, 7.45 (d, 4H, J = 2.0 Hz, H_b), 7.09, 7.05 (d, m, J = 2.1 Hz, 4H, H_a), 6.53, 6.21 (d, 4H, J = 13.5 Hz, $\text{H}_{c1'/c2'}$), 3.32 (d, 12H, J = 5.6 Hz, H_e).

^{13}C RMN (125 MHz, D_2O) δ : 153.2 (C_h), 152.4 (C_f), 152.3 (C_a), 145.4 (C_d), 144.9 (C_j), 144.2 (C_d), 144.0 (C_c), 138.9 ($\text{C}_{d'}$), 127.6 (C_i), 126.4 (C_e), 125.1 (C_b), 123.4, 123.3 (C_a), 121.44, 121.42 ($\text{C}_{b'}$), 62.6 ($\text{C}_{c'}$), 36.4 ($\text{C}_{e'}$).

Metalociclo R6·6NO₃.

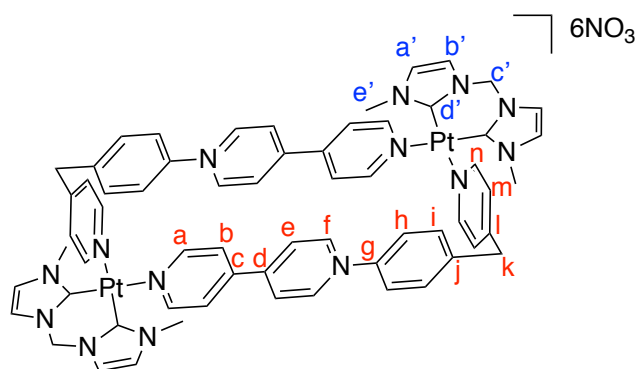


Figura 14. Representación esquemática del metalociclo R6·6NO₃.

Tiempo de reacción= 38 h.

^1H RMN (500 MHz, D_2O) δ : 9.14 (d, 4H, J = 6.1 Hz, H_a), 8.97 (d, 4H, J = 6.4 Hz, H_f), 8.83 (d, 4H, J = 6.0 Hz, H_n), 8.31 (d, 4H, J = 7.0 Hz, H_e), 7.96 (d, 4H, J = 6.9 Hz, H_b), 7.59 (m, 4H, H_m), 7.50 (s, 8H, H_h/H_i), 7.47, 7.46 (d, 4H, J = 2.1 Hz, H_b), 7.10, 7.07 (d, 4H, J = 2.1 Hz, H_a), 6.54, 6.21 (d, 4H, J = 13.2 Hz, $\text{H}_{c1'}/\text{H}_{c2'}$), 4.14 (d, 4H, J = 10.7 Hz, H_k), 3.35, 3.32 (s, 12H, H_e).

^{13}C RMN (125 MHz, D_2O) δ : 155.03 (C_l), 154.6 (C_c), Cg (no encontrado), 152.3 (C_a), 151.9 (C_d), 151.2 (C_n), 144.4 (C_f), 142.9 (C_j), 130.5 (C_i), 127.4 (C_m), 126.0 (C_e), 125.3 (C_b), 124.1 (C_h), 123.34, 123.28 (C_a), 121.4, 121.3 ($\text{C}_{b'}$), 40.2 (C_k), 36.4, 36.3 ($\text{C}_{e'}$).

Metalociclo R7·8NO₃.

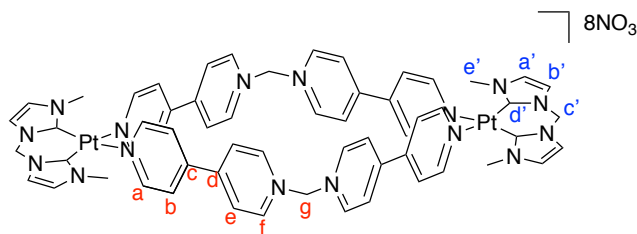


Figura 15. Representación esquemática del metalociclo R7·8NO₃.

Tiempo de reacción= 38 h.

^1H RMN (500 MHz, D_2O) δ : 9.39 (d, 8H, J = 7.1 Hz, H_f), 9.21 (d, 8H, J = 6.9 Hz, H_a), 8.53 (d, 8H, J = 7.1 Hz, H_e), 8.07 (d, 8H, J = 7.0 Hz, H_b), 7.48 (d, 4H, J = 2.1 Hz, H_b), 7.46 (m, 4H, H_g), 7.10 (d, 4H, J = 2.1 Hz, H_a), 6.56, 6.24 (d, 4H, J = 13.2 Hz, $\text{H}_{c1'}/\text{H}_{c2'}$), 3.40 (s, 12H, H_e).

^{13}C RMN (125 MHz, D_2O) δ : 154.7 (C_d), 152.5 (C_a), 145.8 (C_f), 143.9 (C_c), 138.6 ($\text{C}_{d'}$), 127.2 (C_e), 125.6 (C_b), 123.4 (C_a), 121.5 ($\text{C}_{b'}$), 77.4 (C_g), 62.7 ($\text{C}_{c'}$), 36.5 ($\text{C}_{e'}$).

Metalociclo R8·8NO₃.

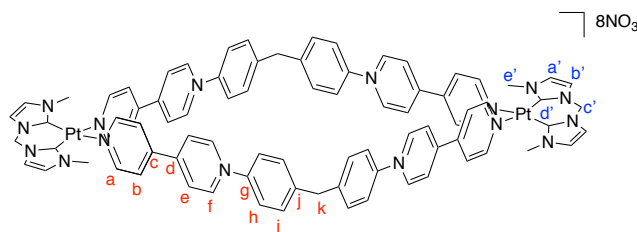


Figura 16. Representación esquemática del metalociclo R8·8NO₃.

Tiempo de reacción= 8 h.

^1H RMN (500 MHz, D_2O) δ : 9.28 (d, 8H, J = 6.8 Hz, H_f), 9.10 (d, 8H, J = 6.4 Hz, H_a), 8.64 (d, 8H, J = 6.8 Hz, H_e), 8.19 (d, 8H, J = 6.7 Hz, H_b), 7.78 (d_{AB} , 8H, J = 8.4 Hz, H_b), 7.69 (d, 8H, J = 8.4 Hz, H_i), 7.47, 7.45 (m, 4H, H_b), 7.21, 7.10 (d, 4H, H_a), 6.35, 6.13 (d, 4H, J = 13.2 Hz, $\text{H}_{c1'}/\text{H}_{c2'}$), 4.36 (s, 4H, H_k), 4.02 (s, 12H, H_e).

^{13}C RMN (125 MHz, D_2O) δ : 153.2 (C_a), 152.6 (C_d), 144.9 (C_f), 144.7, 144.6 (C_j), 141.3 (C_c), 140.8 (C_g), 139.4 ($\text{C}_{d'}$), 131.0 (C_i), 126.2 (C_e), 125.1 (C_b), 124.2 (C_h), 123.2, 122.7 (C_a), 121.1, 120.9 ($\text{C}_{b'}$), 62.5 ($\text{C}_{c'}$), 40.1 (C_k), 37.3 ($\text{C}_{e'}$).

5.2.5. Síntesis de los complejos de inclusión.

Se añade el sustrato 1,5-dihidroxinaftaleno, **12**, en exceso a 600 μL de una disolución 5 mM del correspondiente metalociclo en D_2O , en un vial de 2 mL. La mezcla resultante se introduce en un baño de ultrasonidos durante 5 minutos. Finalmente, la disolución se filtra sobre algodón para eliminar el exceso de **12**. La nomenclatura utilizada para la asignación de cada núcleo puede verse en la **Figura 1**.

Complejo de inclusión $\text{R1} \subset \text{12} \cdot 6\text{NO}_3$.

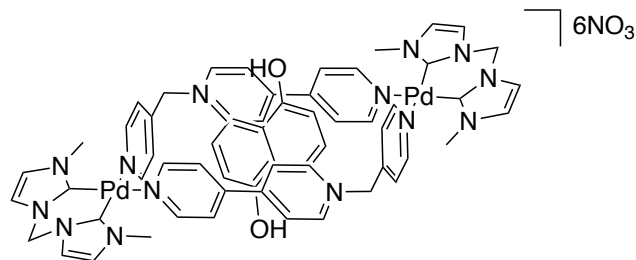


Figura 17. Representación esquemática del complejo de inclusión $\text{R1} \subset \text{12} \cdot 6\text{NO}_3$.

^1H RMN (500 MHz, D_2O) δ : 9.36 (br s, 4H, H_a), 8.78 (m, 8H, H_f , H_j), 8.15 (br s, 4H, H_e), 7.56, 7.52 (d, $J = 1.9$ Hz, 4H, H_b), 7.39 (br s, 4H, H_b), 7.28 (br s, 4H, H_i), 7.14, 7.04 (d, $J = 1.9$ Hz, 4H, H_a), 6.80, 6.43 (s, 4H, $\text{H}_{c1'}/\text{H}_{c2'}$), 6.76 (m, 2H, H_2), 6.39 (d, 2H, $J = 4.9$ Hz, H_l), 6.37 (d, 2H, $J = 5.0$ Hz, H_3), 3.32, 3.30 (s, 12H, H_c).

^{13}C RMN (125 MHz, D_2O) δ : 154.8 (C-OH), 152.6 (C_a), 151.9 ($\text{C}_{d'}$), 151.40 (C-COH), 150.55 (C), 149.9 (C_f), 149.53 (C), 148.52 (C), 148.40 (C), 144.85 (C), 143.6 (C_i), 142.97 (C), 142.33 (C), 140.76 (C), 140.61 (C), 127.8 (C_e), 125.73 (CH), 124.6 (C), 124.4 (C_b), 123.8, 123.7 (C_b), 123.3 (C_j), 122.11, 122.06 (C_a), 108.1 (C_l), 62.9 (C_c), 51.5 (C_g), 36.8, 36.7 (C_e).

Complejo de inclusión $\text{R2} \subset \text{12} \cdot 6\text{NO}_3$.

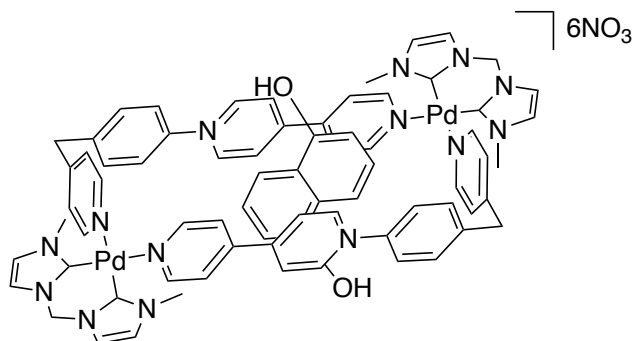


Figura 18. Representación esquemática del complejo de inclusión $\text{R2} \subset \text{12} \cdot 6\text{NO}_3$.

^1H RMN (500 MHz, D_2O) δ : 9.17 (d, 4H, $J = 6.6$ Hz, H_f), 8.92 (d, 4H, $J = 6.2$ Hz, H_n), 8.38 (br s, 4H, H_a), 7.87 (d, 4H, $J = 6.1$ Hz, H_e), 7.82 (d, 4H, $J = 6.5$ Hz, H_b), 7.72 (br s, 4H, H_m), 7.58, 7.54 (d, $J = 2.1$ Hz, H_b), 7.53 (s, 4H, H_i), 7.29 (d, 4H, $J = 8.5$ Hz, H_h), 7.16, 7.09 (d, 4H, $J = 1.9$ Hz, H_a), 6.78, 6.39 (d, 4H, 13.2 Hz, $\text{H}_{c1'}/\text{H}_{c2'}$), 6.29 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz, H_l), 5.87 (t, 2H, $J = 7.9$ Hz, H_2), 5.62 (d, 2H, $J = 7.4$ Hz, H_3), 4.17 (d, 4H, $J = 14.5$ Hz, H_k), 3.45, 3.42 (s, 12H, H_c).

^{13}C RMN (125 MHz, D_2O) δ : 155.0 (C-OH), 152.9 (C_l), 152.6 ($\text{C}_{d'}$), 151.9 (C_f), 151.0 (C_n), 150.50 (C-COH), 150.0 (C_e), 143.3 (C_j), 142.4 (C_a), 139.5 (C_g), 130.5 (C_i), 126.9 (C_m), 124.90 (C_2), 124.6 (C_e), 124.29 (C_b), 124.2 (C_d), 123.8, 123.7 (C_a), 123.4 (C_h), 122.0 (C_b), 121.71, 112.4 (C_l), 108.4 (C_3), 63.0 (C_c), 40.28 (C_k), 36.8 (C_e).

Complejo de inclusión $\text{R3} \subset (\text{12})_2 \cdot 8\text{NO}_3$.

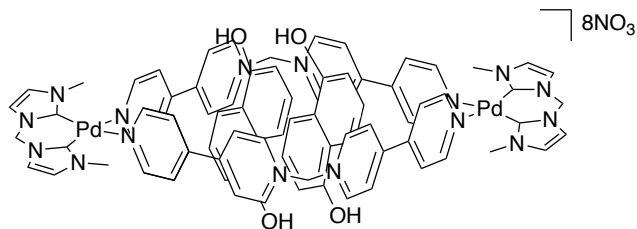


Figura 19. Representación esquemática del complejo de inclusión $\text{R3} \subset (\text{12})_2 \cdot 8\text{NO}_3$.

^1H RMN (500 MHz, D_2O) δ : 9.34 (d, 8H, $J = 6.5$ Hz, H_f), 9.21 (d, 8H, $J = 5.9$ Hz, H_a), 8.37 (d, 8H, $J = 6.4$ Hz, H_e), 7.99 (d, 8H, $J = 5.9$ Hz, H_b), 7.56 (d, 4H, $J = 1.9$ Hz, H_b), 7.40 (m, 4H, H_g), 7.13 (d, 4H, $J = 1.9$ Hz, H_a), 6.78, 6.40 (d, 4H, $J = 13.2$ Hz, $\text{H}_{c1'}/\text{H}_{c2'}$), 6.17 (t, 4H, $J = 7.9$ Hz, H_2),

6.00 (d, 4H, $J = 7.5$ Hz, H_i), 5.01 (d, 4H, $J = 7.4$ Hz, H_3), 3.49 (s, 12H, H_e).

^{13}C NMR (125 MHz, D_2O) δ : 154.16 (C-OH), 152.0 (C_a), 151.7 (C_d), 150.4 (C-COH), 145.4 (C_f), 142.8 (C_c), 126.7 (C_e), 124.8 (C_b), 124.3 (C_2), 124.1 (C_d), 123.8 (C_a), 122.1 (C_b), 111.4 (C_3), 107.8 (C_1), 77.3 (C_g), 63.0 (C_c), 37.0 (C_e).

Complejo de inclusión $\text{R5} \subset \text{I2} \cdot 6\text{NO}_3$.

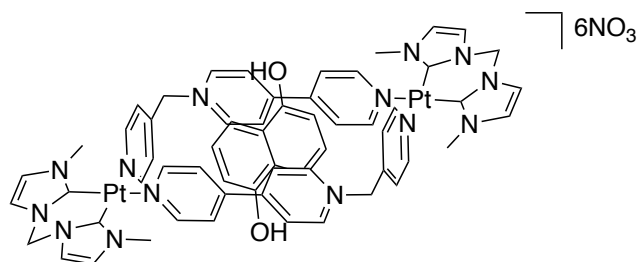


Figura 20. Representación esquemática del complejo de inclusión $\text{R5} \subset \text{I2} \cdot 6\text{NO}_3$.

^1H RMN (300 MHz, D_2O) δ : 9.46 (br s, 4H, H_a), 8.86 (m, 8H, H_f , H_j), 8.24 (br s, 4H, H_c), 7.56 (m, 4H, H_b), 7.47 (m, 4H, H_b), 7.37 (br s, 4H, H_i), 7.13 (m, 4H, H_a), 6.45 (m, 4H, $H_{c1'/c2'}$), 6.60 (t, 2H, $J = 6.5$ Hz, H_2), 6.30 (d, 2H, $J = 3.6$ Hz, H_1), 6.27 (d, 2H, $J = 2.5$ Hz, H_3), 3.28, 3.25 (s, 12H, $J = 6.3$ Hz, H_e).

Complejo de inclusión $\text{R6} \subset \text{I2} \cdot 6\text{NO}_3$.

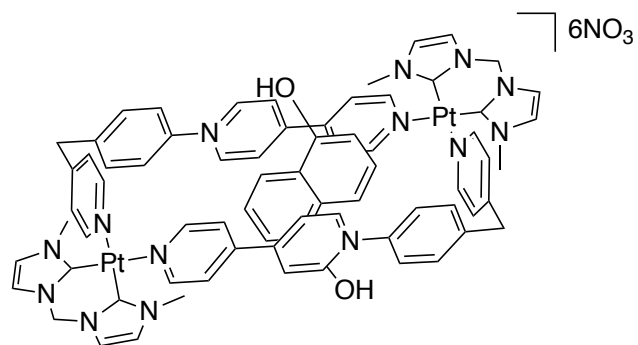


Figura 21. Representación esquemática del complejo de inclusión $\text{R6} \subset \text{I2} \cdot 6\text{NO}_3$.

^1H RMN (300 MHz, D_2O) δ : 9.27 (d, 4H, $J = 6.3$ Hz, H_i), 9.03 (d, 4H, $J = 5.9$ Hz, H_n), 8.41 (d, 4H, $J = 6.4$ Hz, H_a), 7.94 (d, 4H, $J = 6.3$ Hz, H_c), 7.87 (d, 4H, $J = 6.9$ Hz, H_b), 7.79 (m, 4H, H_m), 7.60 (s, 4H, H_i), 7.57, 7.54 (d, 4H, $J = 2.1$ Hz, H_b), 7.33 (d, 4H, $J = 8.4$ Hz, H_h), 7.16 (d, 4H, $J = 2.1$ Hz, H_a), 6.61, 6.30 (d, 4H, $J = 13.5$ Hz, $H_{c1'/c2'}$), 6.41

(d, 2H, $J = 8.3$ Hz, H_i), 6.06 (t, 2H, $J = 7.9$ Hz, H_2), 5.80 (d, 2H, $J = 7.7$ Hz, H_3), 4.24 (d, 4H, $J = 4.2$ Hz, H_k), 3.42, 3.39 (s, 12H, H_e).

Complejo de inclusión $\text{R7} \subset (\text{I2})_2 \cdot 8\text{NO}_3$.

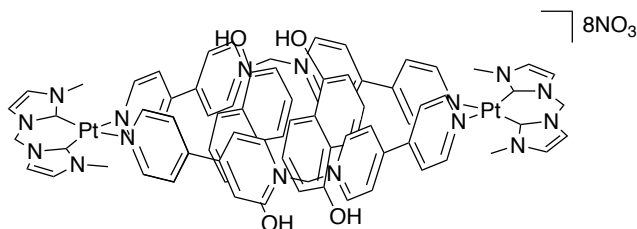


Figura 22. Representación esquemática del complejo de inclusión $\text{R7} \subset (\text{I2})_2 \cdot 8\text{NO}_3$.

^1H RMN (300 MHz, D_2O) δ : 9.35 (d, 8H, $J = 6.8$ Hz, H_i), 9.32 (d, 8H, $J = 6.5$ Hz, H_a), 8.34 (d, 8H, $J = 6.4$ Hz, H_c), 8.03 (d, 8H, $J = 5.9$ Hz, H_b), 7.55 (d, 4H, $J = 2.0$ Hz, H_b), 7.16 (d, 4H, $J = 2.1$ Hz, H_a), 6.64, 6.61 (d, 4H, $J = 13.2$, $H_{c1'/c2'}$), 6.35 (t, 4H, $J = 7.9$ Hz, H_2), 6.14 (d, 4H, $J = 7.5$ Hz, H_1), 5.34 (d, 4H, $J = 8.6$ Hz, H_3), 3.45 (s, 12H, H_e).

5.3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

5.3.1. Isomería conformacional de los bis-carbenos NHC.

Con el fin de conocer la reactividad de los carbenos $\mathbf{6(M)} \cdot 2\text{NO}_3$ frente a la reacción de intercambio de ligandos con piridina, y además obtener una idea de la estructura del complejo NHC, así como de la isomería conformacional que pueda presentar su anillo quelato de seis miembros formado por el carbeno, se procedió a preparar los productos resultantes de la reacción entre el centro metálico $\mathbf{6(Pd)} \cdot 2\text{NO}_3$ y 2,2'-bipiridina **7** y 2,2'-bipirimidina **8** (**Figura 23**). En un primer momento se llevó a cabo la preparación de los correspondientes complejos mononucleares $\mathbf{9} \cdot 2\text{NO}_3$ y $\mathbf{10} \cdot 2\text{NO}_3$ en un tubo de RMN, mediante la adición de cantidades estequiométricas del correspondiente heterociclo a una disolución 10 mM del complejo carbénico $\mathbf{6(Pd)} \cdot 2\text{NO}_3$ en D_2O . La reacción dio lugar, de forma cuantitativa e instantánea, a los complejos disueltos en medio acuoso en concentraciones por debajo de 5 mM.

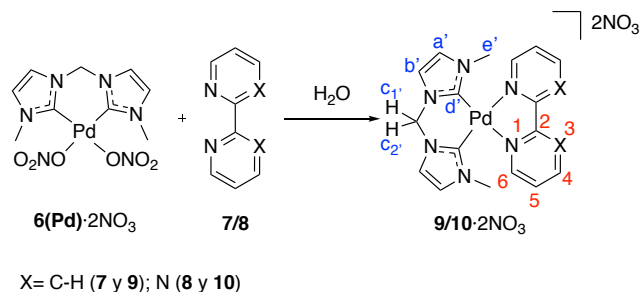


Figura 23. Reacción **6(Pd)·2NO₃** con 2,2'-bipiridina **7** y 2,2'-bipirimidina **8**.

Los espectros de RMN de ^1H , concuerdan en ambos casos con la formación de los complejos mononucleares. La coordinación del centro metálico provoca un desapantallamiento hacia campo bajo de los protones en alfa y beta al nitrógeno (H_4 y H_5) de los ligandos **7** y **8**, debido a que el centro de paladio retira carga del anillo y hace que estos sean menos ricos en electrones. Además, la coordinación al centro metálico provoca el desdoblamiento de la señal correspondiente a los protones H_4 y H_6 con respecto al ligando libre, los cuales, antes de la coordinación del ligando al centro metálico salían como una misma señal. Los protones del ligando carbénico también sufren cambios: en primer lugar, se observa un desplazamiento de los protones $\text{H}_{a'}$ y $\text{H}_{b'}$ hacia campo bajo por el efecto de la coordinación a los ligandos **7** y **8**, ya que estos aportan menos carga negativa al metal que los ligandos nitrato, y lo hacen más electropositivo, por lo que retiran más carga al ligando carbénico, desapantallando así sus núcleos. Este mismo efecto se produce en los protones metílicos H_c , aunque es mucho menos acusado. Los protones metilénicos $\text{H}_{c'}$, que son diastereotópicos como resultado de la conformación plegada del ligando carbénico coordinado (ver **Figura 28**), ven incrementada su anisotropía por la proximidad del ligando bipyridina, lo que se traduce en una mayor diferencia entre sus desplazamientos. Además, dichos protones aparecen desplazados hacia campo bajo por efecto de la coordinación a los ligandos heterocíclicos. Por otro lado, se observa como las señales de dichos protones aparecen perfectamente resueltas en los complejos **9·2NO₃** y **10·2NO₃**, mientras que aparecen como señales anchas en el de partida, **6(Pd)·2NO₃**. Esto indica que la velocidad de intercambio de dichos protones metilénicos, como consecuencia del comportamiento fluxional del

anillo de seis miembros originado por el ligando carbénico, se ve notablemente enlentecido tras la coordinación a los ligandos heterocíclicos **7** y **8**.

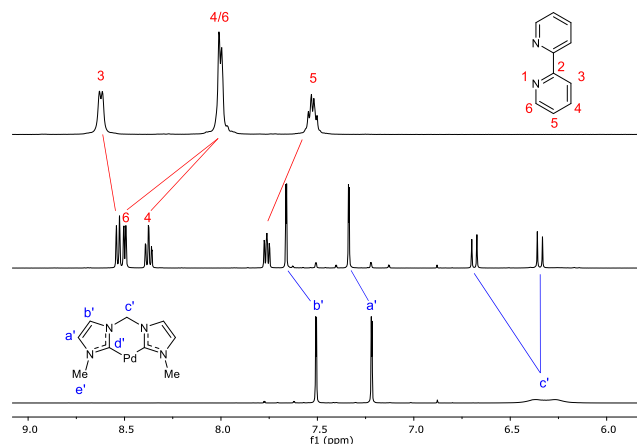


Figura 24. Espectro parcial de $^1\text{HRMN}$ (500MHz, D_2O) de **9·2NO₃** (arriba), **10·2NO₃** (medio) y **6(Pd)·2NO₃** (abajo).

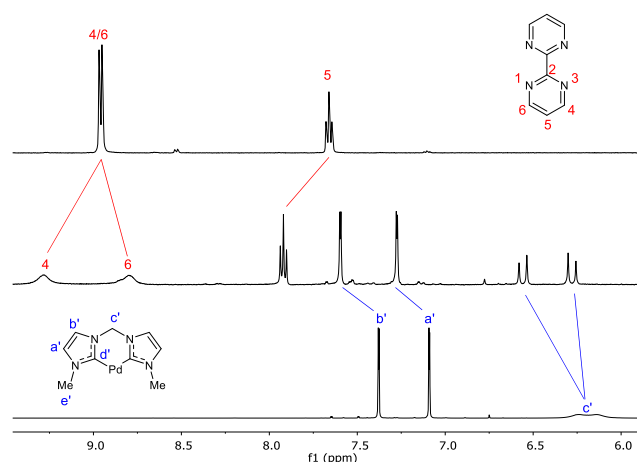


Figura 25. Espectro parcial de $^1\text{HRMN}$ (500MHz, D_2O) de **8** (arriba), **10·2NO₃** (medio) y **6(Pd)·2NO₃** (abajo).

La obtención del complejo binuclear derivado del ligando **8** (**11·2NO₃**, **Figura 26**) fue imposible incluso en condiciones de reacción más energéticas y con excesos del complejo de paladio, debido muy probablemente a la desactivación ejercida por la coordinación de un centro metálico al ligando bipyrimidina, lo que lo desactiva enormemente, desfavoreciendo la coordinación de un segundo átomo de Pd. En el siguiente espectro de RMN de protón (**Figura 27**) puede observarse que la adición de 2 eq. de **6(Pd)·2NO₃** a una disolución de 1 eq. del ligando **8** da lugar a 1 eq. del complejo **10·2NO₃** y 1 eq. de complejo **6(Pd)·2NO₃** sin coordinar, evidenciando que la

formación del complejo binuclear **11**·2NO₃ no se lleva a cabo.

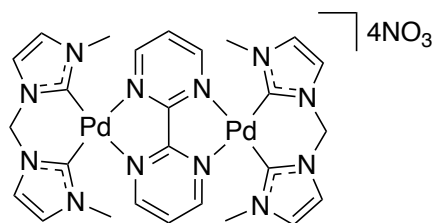


Figura 26. Representación esquemática del complejo **11**·4NO₃, no obtenido sintéticamente.

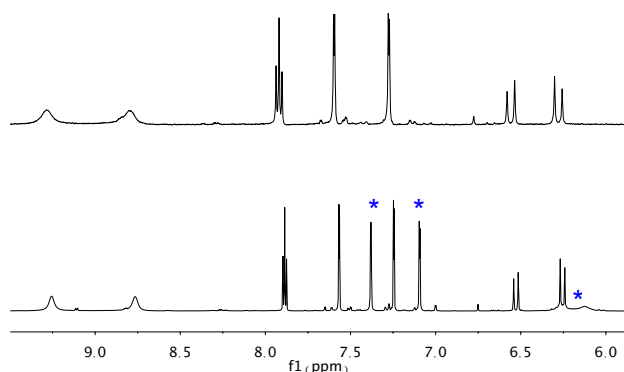


Figura 27. Espectro parcial de ¹HRMN (500MHz, D₂O) de la reacción del ligando **8** con el complejo **6(Pd)**·2NO₃ en relación estequiométrica 1:1 (arriba) y 1:2 (abajo). Las señales asociadas a **6(Pd)**·2NO₃ libre se indican con asteriscos azules.

De forma alternativa, se sintetizaron a escala preparativa los complejos **9**·2NO₃ y **10**·2NO₃, y posteriormente se obtuvieron como sales de hexafluorofosfato, **9**·2PF₆ y **10**·2PF₆, con el objetivo de caracterizar más fácilmente estos complejos a través de la espectrometría de masas y además poder obtener cristales de dichos compuestos susceptibles de ser estudiados por difracción de rayos X. Para ello se hicieron reaccionar en agua cantidades estequiométricas de **6(Pd)**·2NO₃ y el correspondiente heterociclo. La posterior adición de un exceso de KPF₆ dio lugar a los correspondientes complejos en rendimientos cuantitativos. Los complejos fueron caracterizados por espectroscopía de RMN, obteniéndose espectros idénticos a los de los complejos preparados en tubo de RMN. También se caracterizaron a través de espectrometría de masas ESI, observándose en ambos casos picos asociados a las especies mononucleares con distribución isotópica de Pd (para **9**·2PF₆, m/z 584.05 y 219.54 asignados a [M-PF₆]⁺ y [M-2PF₆]⁺², respectivamente; para

10·2PF₆, [M-PF₆]⁺ a 585.03 y [M-2PF₆]⁺² a 220.04).

Pudieron obtenerse monocristales adecuados para su estudio a través de análisis de difracción de rayos X de monocristal, por difusión de vapores de diisopropil éter en una disolución de los complejos **9**·2PF₆ y **10**·2PF₆ en CH₃CN.

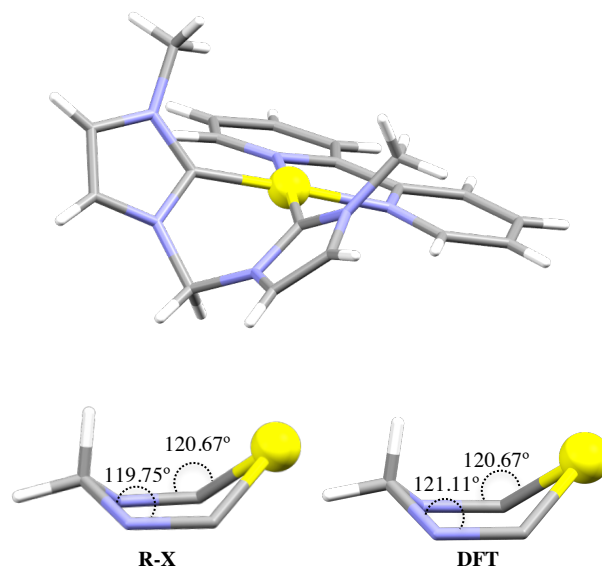


Figura 28. Estructura cristalina del catión **9**⁺². Debajo se muestra la conformación bote adoptada por el NHC en la estructura cristalina de **9**·2PF₆ obtenida por rayos X (izquierda) y a través de cálculos DFT (derecha). Código de colores: Pd, amarillo; C, gris oscuro; H, gris claro; N, azul.

Como se muestra en la **Figura 28**, el anillo quelato formado por el ligando carbeno NHC en **9**·2PF₆ presenta una conformación bote, con ángulos de enlace (119.75° (C_cNC_d) y 120.67° (NC_dPd)) en buen acuerdo con los reportados en la bibliografía para complejos similares^{43, 44, 51} y con los estimados a través de cálculos DFT (121.11° (C_cNC_d) y 120.67° (NC_dPd)), que además confirman que esta disposición es la de menor energía. La conformación bote del biscalcarbeno puede explicar la naturaleza diastereotópica de los protones H_{c1'} y H_{c2'}, que aparecen como dos resonancias diferentes en los experimentos de RMN de ¹H para todos los compuestos en los que participan estos carbenos.

Para el complejo **10**·2PF₆ también se puede observar una conformación bote del paladacilo en la estructura cristalina, lo que parece corroborar nuevamente, que esta disposición es la preferente para este tipo de biscalcarbenos. La preferencia por la conformación bote del biscalcarbeno quelato pue-

de implicar la posibilidad de obtener dos isómeros conformacionales debido a la disposición de los grupos metileno (*sin* y *anti*) a la hora de formar los metalociclos M_2L_2 . Para estudiar esta posibilidad, se intentó sintetizar la especie dinuclear **11** derivada del heterociclo **8** y el complejo **6(Pd)**·2NO₃ pero fue imposible a pesar de los múltiples intentos. De este modo, y una vez comprobado que el método computacional arrojaba distancias y ángulos de enlaces muy similares a los obtenidos experimentalmente, se llevaron a cabo cálculos DFT, con el objetivo de analizar la estabilidad termodinámica de los dos isómeros del complejo **11**. Nuevamente, los resultados teóricos se ajustan razonablemente bien a los datos experimentales:

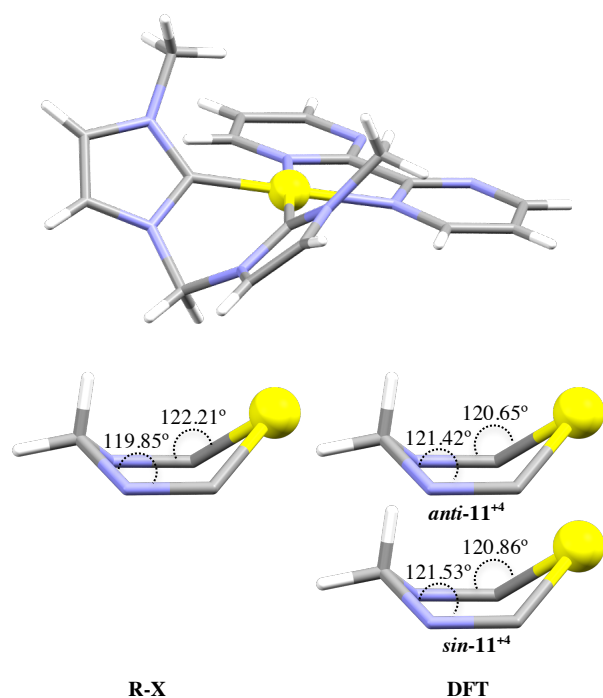


Figura 29. Estructura cristalina del catión **10**⁺². Debajo se muestra la conformación bote adoptada por el NHC en la estructura cristalina de **10**·2PF₆ obtenida por rayos X (izquierda) y a través de cálculos DFT sobre el complejo **11**⁺⁴ (derecha). Código de colores: Pd, amarillo; C, gris oscuro; H, gris claro; N, azul

Los cálculos DFT mostraron que ambos isómeros, *sin-11* y *anti-11*, tienen energías muy similares, siendo *sin-11* 0.621 kcal/mol más estable. Debido al carácter lábil del Pd y Pt en estos complejos carbénicos, es de esperar que en los metalociclos no exista una mezcla de isómeros ya que los productos deberían evolucionar hacia el termodinámicamente más estable. En la siguiente

figura pueden verse las geometrías optimizadas para el complejo **11** que evidencian nuevamente la preferencia por la conformación bote del anillo metalado.

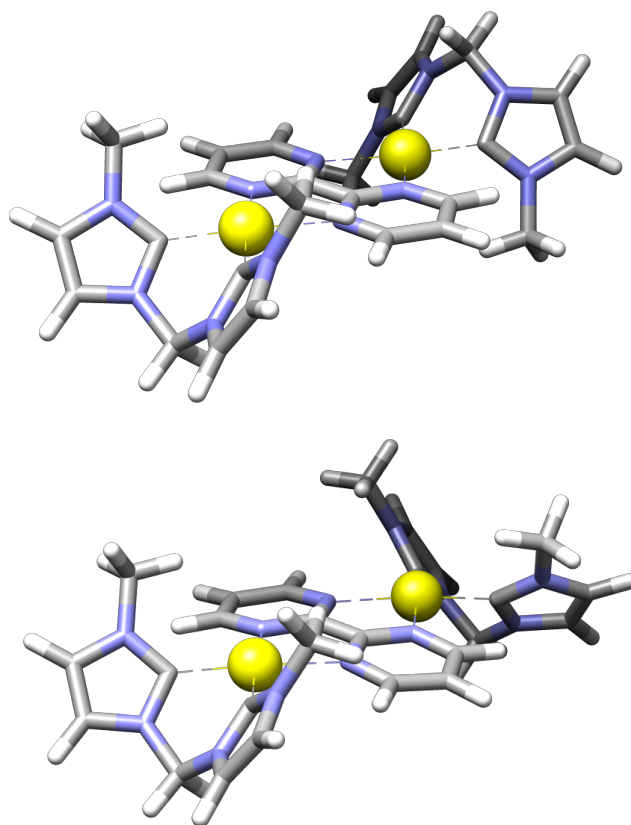


Figura 30. Geometrías optimizadas a través de cálculos DFT de los isómeros conformacionales *anti-11*⁺⁴ (arriba) *sin-11*⁺⁴ (abajo). Código de colores: Pd, amarillo; C, gris oscuro; H, gris claro; N, azul.

5.3.2. Autoensamblaje de los metalociclos de Pd(II) en agua.

Una vez confirmada la habilidad del complejo **6(Pd)**·NO₃ para intercambiar los coligandos nitrato por ligandos piridina y siguiendo la metodología del grupo de investigación de Química Supramolecular y Heterocíclica para la síntesis de supramoléculas de Pd(II)/Pt(II), se prepararon una serie de metalociclos dinucleares Pd₂L₂ por autoensamblaje de **6(Pd)**·2NO₃ con una serie de sales derivadas de N-monoalquil-4,4'-bipiridinio, **1-4** (**Figura 1**), las cuales dan lugar al correspondiente receptor metalocíclico dinuclear con diferentes formas y tamaños.

La obtención de los autoensamblados dirigidos por Pd (II) en agua se lleva a cabo mezclando cantidades equimolares de dos disoluciones stock

(20 mM en D₂O) de la correspondiente sal de nitrato del ligando **1-4** y del complejo **6(Pd)·2NO₃**. La formación de los metalociclos se monitoriza a través de RMN de ¹H y ¹³C, y otros experimentos bidimensionales como COSY, HMBC y HSQC, lo que permite obtener mucha información estructural de las especies formadas en disolución y confirmar la formación de los metalociclos Pd₂L₂ (**Tabla 1**). Las nuevas especies metalocíclicas aparecen como únicos productos en el rango concentraciones 10-2.5 mM, y sus datos espectroscópicos confirman la formación de los receptores **R1-R2·6NO₃** y **R3-R4·8NO₃** concordando con los resultados previos obtenidos de sus análogos con centros de etilendiaminas como ligandos quelato (ver apéndices y **Figura 36**).

Los núcleos de los ligandos en **R1-R4** experimentan un sustancial desapantallamiento, especialmente los situados en las posiciones α de la piridina y en ocasiones también los β, provocado por la coordinación de las piridinas a los centros metálicos (como se ejemplifica en la **Figura 31** para H_a/H_b en **R3**). Por otra parte, el efecto de la coordinación al centro metálico es contrarrestado por el apantallamiento producido por la formación de una cavidad hidrofóbica en los receptores, la cual provoca un desplazamiento hacia campo alto de las resonancias de aquellos núcleos situados lejos del centro metálico (como se ejemplifica en la **Figura 31** para H_e/H_f en **R3**). Como es de esperar, este efecto de la cavidad es más acusado cuanto más pequeño sea el tamaño del receptor, siguiendo este orden: **R1 > R2 > R3 > R4**.

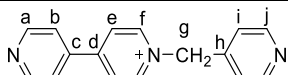
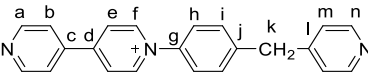
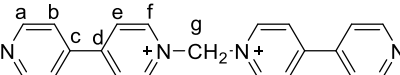
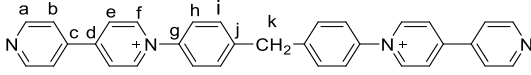
M	$\Delta\delta$ (ppm) ^a										
	H _a	H _b	H _c	H _d	H _e	H _f	H _g	H _h	H _i	H _j	H _k
											
R1·6NO₃	0.21	-0.10	-0.30	-0.10	- ^b	-	-	0.32	0.32	-	-
R5·6NO₃	0.23	-0.13	-0.31	-0.08	- ^b	-	-	0.32	0.33	-	-
											
R2·6NO₃	0.29	-0.03	-0.13	-0.21	-	-0.12	-0.24	-	-0.08	0.19	0.22
R6·6NO₃	0.31	-0.04	-0.15	-0.23	-	-0.14	-0.26	-	-0.09	0.20	0.25
											
R3·6NO₃	0.32	0.04	-0.15	-0.08	- ^b	-	-	-	-	-	-
R7·6NO₃	0.35	0.05	-0.17	-0.10	- ^b	-	-	-	-	-	-
											
R4·6NO₃	0.18	0.16	0.03	0.05	-	0.00	0.01	-	-0.08	-	-
R8·6NO₃	0.27	0.18	0.05	0.06	-	0.00	-0.01	-	0.01	-	-

Tabla 1. ^aDesplazamientos químicos ¹HRMN (500MHz, D₂O) de los núcleos de protón representativos de los receptores catiónicos **R1-R8** comparado con el correspondiente ligando libre **1-4**. ^bProtones deuterados no observados en el espectro.

Como se puede ver en la **Figura 31** para **R3**, los protones correspondientes al receptor carbeno también experimentan importantes cambios en su espectro de RMN, como consecuencia de la coordinación a los ligandos piridina, desplazando todas sus señales hacia campo alto. En este punto, se produce un importante apantallamiento de los protones del imidazol del complejo **6(Pd)**, producido por su disposición perpendicular con respecto a los ligandos piridínicos π -deficientes (ver por ejemplo H_a , H_b y H_{c1}/H_{c2} en el receptor **R3** en la **Figura 31**). Es destacable que los protones diastereotópicos H_{c1}/H_{c2} , además de apantallarse, ven aumentada la diferencia en sus resonancias, como consecuencia de la mayor proximidad de uno de ellos a los ligandos piridínicos y probablemente a consecuencia también de que presentan una mayor rigidez estructural en el receptor con respecto al complejo libre **6(Pd)** \cdot $2NO_3$. También es destacable el gran desplazamiento que sufren los protones metálicos H_e (en torno a 2 ppm) debido a que apuntan directamente hacia la nube π los anillos de piridina de los ligandos, viéndose de este modo fuertemente apantallados por las corrientes de anillo.

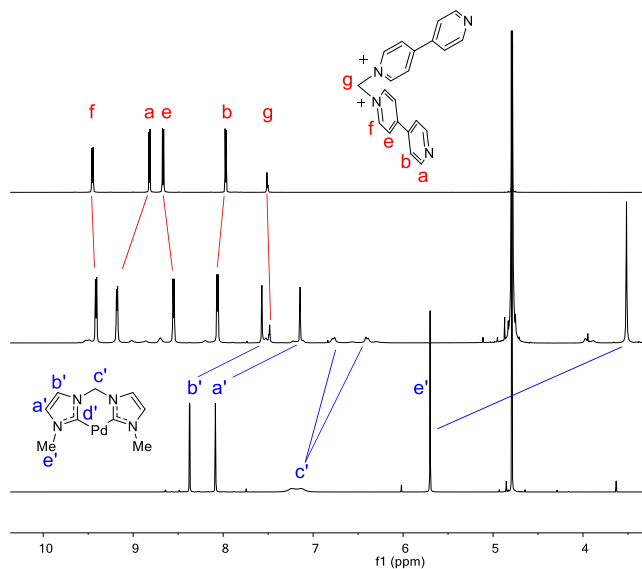


Figura 31. Espectro de 1H RMN (500MHz, D_2O) de **3** \cdot NO_3 (arriba), **R3** \cdot $8NO_3$ (medio) y **6(Pd)** \cdot $2NO_3$ (abajo).

Con respecto a la resonancia magnética de ^{13}C , la formación de los receptores se ve corroborada por el desplazamiento de los núcleos del anillo de piridina por efecto de la coordinación al metal y por la formación de la cavidad hidrofóbica. Los desplazamientos de las señales de los metalociclos están en buen acuerdo con los de sus análogos

con complejos etilendiamina. La siguiente figura, para el compuesto **R3** \cdot $8NO_3$, muestra un desplazamiento típico de las señales de ^{13}C para estos metalociclos. En general, todos los núcleos del ligando se apantallan debido a la formación de la cavidad hidrofóbica pero algunos de ellos (los más cercanos al centro metálico) ven contrarrestado ese efecto por el desapantallamiento ejercido por el metal.

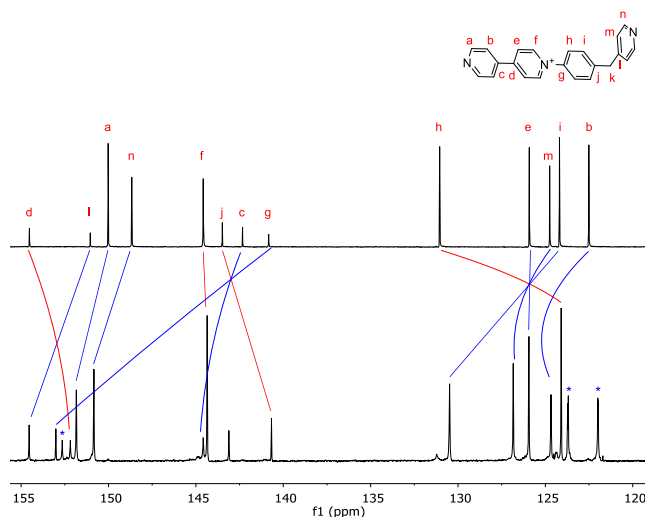


Figura 32. Espectro de ^{13}C RMN (125MHz, D_2O) de **L2** \cdot NO_3 (arriba) y **R2** \cdot $6NO_3$. En azul se indican los desplazamientos hacia campo bajo y en rojo hacia campo alto con respecto al ligando libre. Las señales correspondientes al carbeno se indican con asteriscos azules.

Hay que resaltar que en los metalociclos que contienen ligandos simétricos **R3** y **R4**, cada unidad de imidazol de los carbenos tiene un entorno químico idéntico, lo que se traduce en la aparición de un único conjunto de señales en RMN, no es así cuando se trata de los metalociclos no simétricos **R1** y **R2**. En este caso, como cada unidad de imidazol de los carbenos tiene un entorno químico diferente, aparecen dos resonancias para los protones metálicos H_e y para los carbonos $C_{a'}$, $C_{b'}$ y $C_{c'}$ tal y como se puede ver en las siguientes figuras para el compuesto **R2** \cdot $6NO_3$:

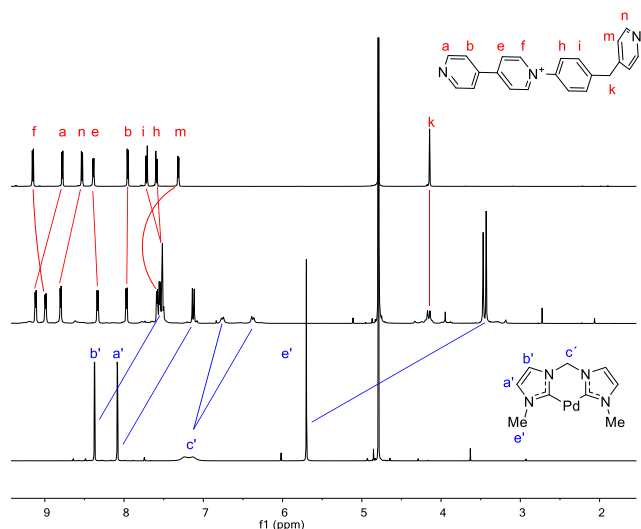


Figura 33. Espectro de $^1\text{HRMN}$ (500MHz, D_2O) de $2\cdot\text{NO}_3$ (arriba), $\text{R2}\cdot 6\text{NO}_3$ (medio) y $6(\text{Pd})\cdot 2\text{NO}_3$ (abajo).

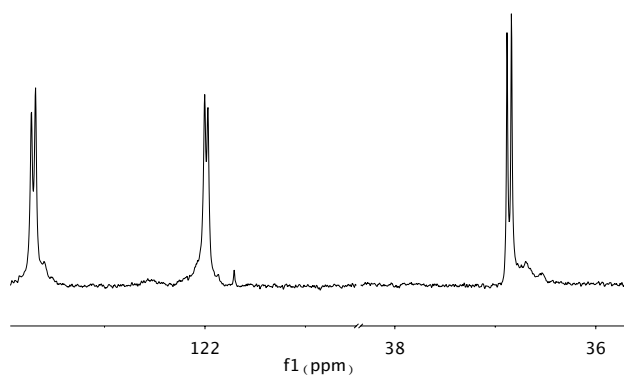


Figura 34. Espectro parcial de $^{13}\text{CRMN}$ (125MHz, D_2O) de $\text{R2}\cdot 6\text{NO}_3$ donde puede verse el desdoblamiento de los núcleos (de izquierda a derecha) C_a , C_b y C_d .

No fue posible cristalizar especies Pd_2L_2 en medios acuosos pero sí se pudieron obtener monocristales susceptibles de ser medidos por difracción de rayos X en medios orgánicos de $\text{R3}\cdot 8\text{PF}_6$. Para ello, se preparó una disolución stock 10 mM del receptor $\text{R3}\cdot 8\text{NO}_3$ a la que se le añadió KPF_6 . El sólido obtenido se redisolvió en acetonitrilo y los cristales crecieron por difusión lenta de vapores de diisopropil éter sobre dicha disolución.

Como se muestra en la **Figura 34**, la estructura en estado sólido muestra el metalociclo dinuclear esperado, con los centros metálicos adoptando una geometría planocuadrada con una notable distorsión del ángulo de enlace C-Pd-C , $82.6(6)^\circ$, como consecuencia de la quelatación. El biscarbeno forma un ciclo de 6 miembros con el metal,

el cual presenta una característica conformación bote, descrita anteriormente en complejos análogos. A consecuencia de esto, los anillos imidazólicos del carbeno apuntan perpendicularmente hacia el ligando bipiridínico, con un ángulo de 89.70° entre los planos de cada unidad imidazol y el fragmento bipiridinio más cercano.

La distancia Pd-C(Im) es de $1.98(1) \text{ \AA}$, similar a los valores publicados para complejos análogos con biscarbenos quelato N-heterocíclicos^{43, 42}. La longitud del enlace Pd-N(Py) ($2.12(1) \text{ \AA}$) es algo más larga que la distancia encontrada en complejos similares con el mismo ligando bipiridínico **3**, pero incorporando etilendiaminas, en lugar de biscarbenos, como ligandos quelatos del centro metálico⁵⁰, lo que muestra el mayor efecto *trans* ejercido por el carbono carbenico comparado con los nitrógenos de la amina **5(Pd)**⁵⁰. Como se muestra en la **Figura 35**, el metalociclo receptor tiene una cavidad con un área efectiva de 55.8 \AA^2 , dimensiones que podrían permitir el reconocimiento molecular de dos sustratos aromáticos (*vide infra*).

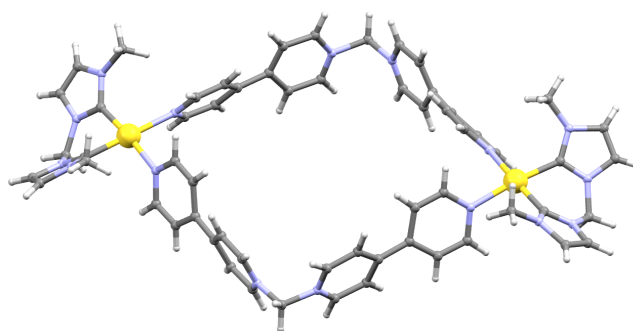


Figura 35. Estructura cristalina del catión R3^{+8} con grupo espacial C2/m del cristal de $\text{R3}\cdot 8\text{PF}_6$. Código de colores: Pd, amarillo; C, gris oscuro; H, gris claro; N, azul.

5.3.3. Autoensamblaje de metalociclos de Pt (II).

Como se describió antes, el autoensamblaje de metalociclos Pd_2L_2 **R1-R4** se consigue de forma instantánea a temperatura ambiente en medio acuoso y es dependiente de la concentración. Al contrario que el enlace Pd-N(Py) , el enlace Pt-N(Py) suele ser inerte a bajas temperaturas, pero esta inercia puede perderse cuando la temperatura aumenta. Esta naturaleza dual ha sido ampliamente estudiada por Fujita *et al.*, permitiendo el desarrollo del concepto "molecular lock", tal y como

se comentó en el apartado **2.3.1.1** de la introducción.

Con el objetivo de sintetizar los metalociclos de Pt(II) **R5-R8** análogos a los de Pd(II) **R1-R4**, se procedió a estudiar el autoensamblaje en agua del complejo carbénico **6(Pt)·2NO₃** con los ligandos **1-4**. Inicialmente, de forma análoga al método de síntesis utilizado para los metalociclos de Pt con esquinas metálicas con etilendiaminas **5(Pt)·2NO₃**, se probaron otras condiciones de reacción (50°C varios días, 150°C en microondas 3h o con excesos de NaNO₃ a partir de **6(Pt)·2Br**) a través de las cuales pudimos obtener los metalociclos deseados, sin embargo, más tarde descubrimos que dichas supramoléculas podían ser obtenidas a temperatura ambiente. Como se dijo anteriormente, la presencia del ligando quelato NHC induce un fuerte efecto *trans* en el centro de platino, permitiendo el autoensamblaje de los metalociclos a temperatura ambiente, simplemente por la mezcla de los componentes de partida y dejándolas reaccionar varias horas hasta que se alcanza el equilibrio. Al igual que para las especies de paladio, el equilibrio está claramente desplazado hacia la formación de supramoléculas Pt₂L₂ debido a que es la especie termodinámicamente más estable.

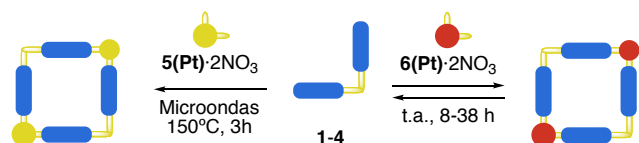


Figura 36. Diferente inercia química de los complejos de Pt (II) **5(Pt)·2NO₃** y **6(Pt)·2NO₃**, la cual se refleja en la energía necesaria para la formación de los metalociclos.

La síntesis de los metalociclos de Pt se lleva a cabo en disolución siguiendo el mismo método que el utilizado para los análogos de Pd pero utilizando disoluciones stock 10 mM de los componentes de partida. El proceso de autoensamblaje los receptores **R5-R8** fue monitorizado por RMN, mostrando desplazamientos químicos similares a los encontrados para las especies de Pd(II) **R1-R4** y a sus análogos con etilendiaminas (**Figura 36**), por lo que la asignación de señales se hizo por analogía con estos. Se llevaron a cabo experimentos de dilución en medio acuoso confirmando la presencia de los metalociclos **R5-**

R8 como única especie en el rango de concentración de 5-0.1 mM.

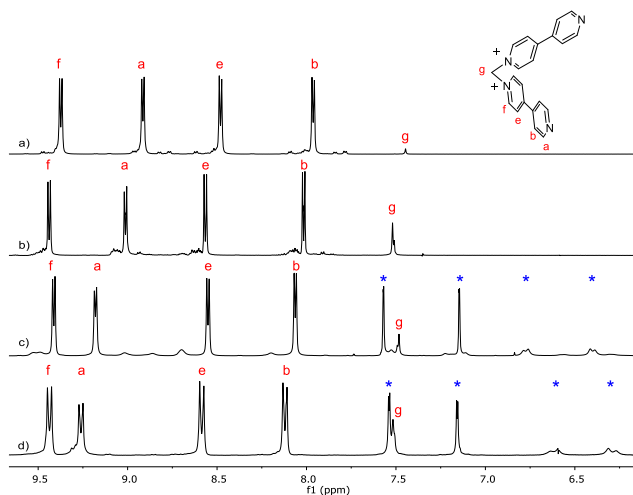


Figura 37. Espectro parcial de RMN de ¹H (500 MHz, D₂O) del metalociclo derivado del ligando **3** con diferentes esquinas metálicas: a) **5(Pd)·2NO₃**, b) **5(Pt)·2NO₃**, c) **6(Pd)·2NO₃** y d) **6(Pt)·2NO₃**. Las señales correspondientes al carbeno **6(M)** se indican con asteriscos azules.

Se realizaron experimentos reduciendo la polaridad del medio para demostrar la naturaleza lábil de los enlaces Pt-N(Py) en los metalociclos obtenidos. A modo de ejemplo, en la **Figura 38** se muestra el efecto de la adición de cantidades crecientes de CD₃CN a una disolución de **R7·8NO₃** en D₂O. Se puede observar cómo al incrementar la cantidad de acetonitrilo, al tiempo que se forman otras especies que no se han podido identificar, se libera el ligando **1**, claro indicativo de que la supramolécula se desensambla a temperatura ambiente.

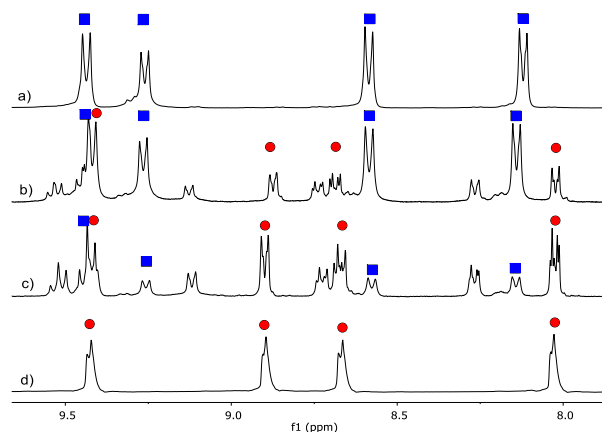


Figura 38. Espectro de RMN de protón (500 MHz) de **R7·8NO₃** (■) en a) (5mM, D₂O), b) (4 mM, D₂O/CD₃CN: 1/0.2), c) (2.5 mM, D₂O/CD₃CN: 1/1); y d) ligando **1·NO₃** (●) (5 mM, D₂O/CD₃CN: 1/1).

Adicionalmente, con el fin de demostrar la labilidad de los receptores, se llevaron a cabo estudios de competición utilizando 4-dimetilaminopiridina (4-DMAP) como ligando competidor. En la figura 39 se puede ver como la adición de dicho ligando a una disolución de **R5**·6NO₃ provoca el desensamblaje de los metalociclos, evidenciado por la aparición de las señales correspondientes al ligando **1** libre. Además, no se observan señales de 4-DMAP libre lo que parece sugerir que está coordinada a alguna especie de Pt(II).

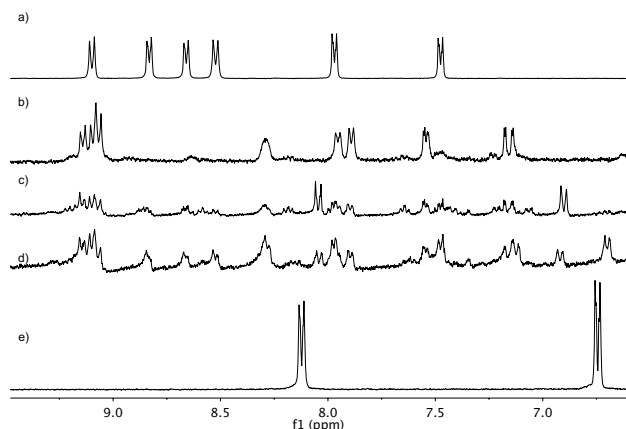


Figura 39. Espectro parcial de RMN de ¹H (300 MHz, D₂O) de a) **1**·NO₃, b) **R5**·6NO₃ (1.25mM), c) **R5**·6NO₃ en presencia de 2 equiv. de 4-DMAP, d) **R5**·6NO₃ y 4 equiv. de 4-DMAP y e) 4-DMAP libre.

Estos experimentos muestran la labilidad de estos receptores de Pt. Como una consecuencia directa de la labilidad, las especies Pt₂L₂ solamente existen en un intervalo estrecho de concentraciones, de un modo similar a lo que les sucede a las especies análogas de Pd (II). Este hecho impidió todos nuestros intentos de caracterizar las especies de Pt (II) a través de espectrometría de masas, ya que fue incluso las condiciones de ionización más suaves fragmentan los metalociclos, de tal modo que no se pueden encontrar fragmentos asociados a los mismos.

En un intento de confirmar la estructura en estado sólido de **R6**, se añadió KBr a una disolución de **R6**·8NO₃ en agua, con la intención de reducir la solubilidad del complejo. Después de varios días, se observó la aparición de cristales naranjas que pudieron ser estudiados por difracción de rayos X. La unidad asimétrica del cristal contiene media molécula del complejo, dos aniones nitrato desordenados y un anión bromuro, lo que nos

indica que el intercambio de iones no es completo. Como se muestra en la **Figura 40**, la estructura contiene dos átomos de platino enlazados a sendos ligandos quelato NHC y unidos entre sí a través de dos ligandos **2** que actúan como puente. Los átomos de platino presentan una geometría planocuadrada ligeramente distorsionada, con el ligando biscarbene coordinado de una forma similar al análogo de paladio **R3**.

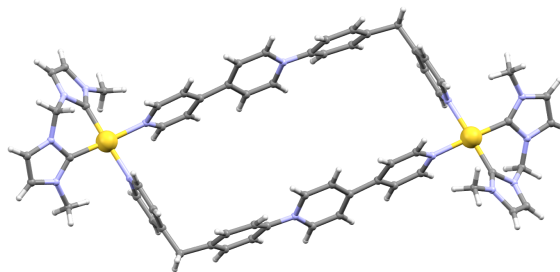


Figura 40. Estructura cristalina del catión **R6***₆ con grupo espacial P₁ del cristal de **R6**·6NO₃. Código de colores: Pd, amarillo; C, gris oscuro; H, gris claro; N, azul.

La distancia de enlace Pt-C(Im) (1.97(1) Å) concuerda con los valores descritos previamente por otros investigadores^{52, 44}. Las distancias de enlace Pt-N(Py) (2.07(1) Å y 2.06(1) Å) son un poco mayores que los valores encontrados en complejos similares, lo que evidencia la fuerte influencia *trans* del carbono carbénico comparado con los nitrógenos amina⁵³. La longitud del rectángulo, medida entre los centroides de los anillos piridina es de 14.8 Å, en el lado corto, mientras que en el ancho, medido como la distancia entre los centroides de los anillos centrales de piridinio es 7.0 Å. Considerando un radio de Van der Waals de 1.7 Å para un carbono sp², resulta un área efectiva de la cavidad de 41.0 Å².

5.3.4. Complejos de inclusión derivados de los metalociclos **R1-R8** y **1,5-dihidroxinaftaleno**.

En las secciones previas de este trabajo, se ha descrito la síntesis de una serie de metalociclos, en los que la elección del ligando tiene un importante impacto en la naturaleza de los potenciales receptores, produciendo autoensamblados M₂L₂ con cavidades de distintos tamaños y formas. Los ligandos asimétricos **1** y **2** dan lugar a metalociclos rectangulares π-deficientes (**R1**, **R2**, **R5** y **R6**) con una cavidad con dimensiones apropiadas para la complejación de un sustrato aromático

mientras que los ligandos simétricos **3** y **4** dan lugar a receptores cuadrados (**R3**, **R4**, **R7** y **R8**) con dimensiones adecuadas para la formación de complejos de inclusión 1:2 con sustratos aromáticos ricos en electrones.

Por lo tanto, con el objetivo de explorar de forma cualitativa el potencial como receptores que tienen los metalociclos para alojar compuestos aromáticos, se obtuvieron complejos de inclusión de los metalociclos M_2L_2 **R1-R4** (M= Pd) y **R5-R8** (M= Pt) y 1,5-dihidroxinaftaleno **12**, éste último un modelo representativo de sustrato aromático rico en electrones. Los complejos de inclusión se obtuvieron por la adición de un exceso de **12** a una disolución stock 5 mM de **R1-R8** en D_2O y se caracterizaron por RMN 1D y 2D en medio acuoso. Los espectros de RMN de protón para estos complejos muestran desplazamientos de señales que concuerdan con la inclusión del sustrato **12** en la cavidad (**Tabla 2**), excepto para los metalociclos **R4** y **R8**, debido a que las dimensiones de sus cavidades exceden las dimensiones óptimas para la complejación de una o dos moléculas aromáticas, tal y como se observó previamente para los metalociclos análogos con ligandos etilendiaminas.

Como consecuencia de la formación de los complejos de inclusión, los protones del sustrato **12** se ven sustancialmente apantallados, y sus señales en el espectro de RMN desplazadas hacia campo alto (**Tabla 2**), debido al establecimiento de interacciones π - π y C-H $\cdots\pi$ con los ligandos que forman la cavidad. Las señales correspondientes a estos últimos también se ven afectadas al alojar al sustrato **12** en la cavidad, siendo H_e uno de los núcleos más afectados, probablemente debido a que establece interacciones C-H $\cdots\pi$ con el sustrato. Por ejemplo, como se muestra en la **Figura 41**, aquellos protones situados en el lado largo del ligando en el complejo **R2** \subset **12**·6NO₃, en general, se desapantallan por efecto de las interacciones π - π y C-H $\cdots\pi$ establecidas con el sustrato, las cuales se traducen en un desapantallamiento hacia campo bajo.

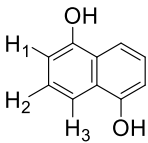
$\Delta\delta$ (ppm) ^a			
M	H ₁	H ₂	H ₃
			
12	7.46	7.06	7.79
R1 \subset 12 ·6NO ₃	1.07	0.3	1.42
R2 \subset 12 ·6NO ₃	1.17	1.19	2.17
R3 \subset (12) ₂ ·8NO ₃	1.46	0.89	2.78
R5 \subset 12 ·6NO ₃	1.29	1.06	2.78
R6 \subset 12 ·6NO ₃	1.05	1.00	1.99
R7 \subset (12) ₂ ·6NO ₃	1.32	0.71	2.45

Tabla 2. ^aDesplazamientos químicos de RMN de ¹H (500MHz, D₂O) de los núcleos de protón de 1,5-dihidroxinaftaleno **12** después de la complejación con los receptores **R1-R3** y **R5-R7** comparado con el sustrato libre en D₂O.

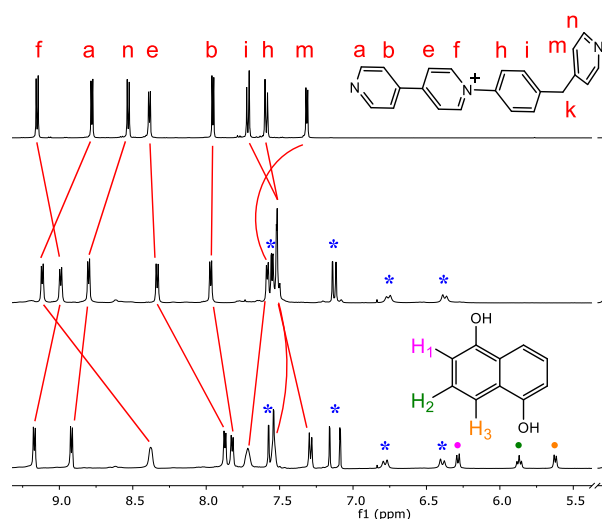


Figura 41. Espectro parcial de ¹HRMN (500MHz, D₂O) de 2-NO₃ (arriba), **R2**·6NO₃ (medio) and **R2** \subset **12**·6NO₃ (abajo). Las señales del carbene **6**(Pd)·2NO₃ están indicadas con estrellas azules.

A temperatura ambiente, el equilibrio de formación de los complejos de inclusión resulta ser rápido para la escala de tiempo de RMN. Así, la adición de un exceso de **12** a las disoluciones previamente preparadas, provoca un desplazamiento químico tanto en los metalociclos como en el sustrato, lo que impide la determinación de la estequiometría de los complejos por RMN. Para la determinación de la estequiometría de los complejos y sus constantes de asociación, se llevaron a cabo una serie de experimentos UV-Vis en agua con los receptores de Pt **R5-R7** y **12** como sustrato. Se empleó el método de variaciones

continuas (Job's Plot), para determinar la estequiometría de los complejos formados. A través de este método, se sigue la aparición de la típica banda de transferencia de carga originada por la formación del agregado receptor-sustrato y se determina que la estequiometría es 1:1 para **R5/R6** \subset **12** \cdot 6NO₃ y 1:2 para **R7** \subset **12** \cdot 8NO₃, por lo que se puede extrapolar que esta es la misma para sus análogos de Pd(II) **R1/R2** \subset **12** \cdot 6NO₃ y **R3** \subset (**12**)₂ \cdot 8NO₃.

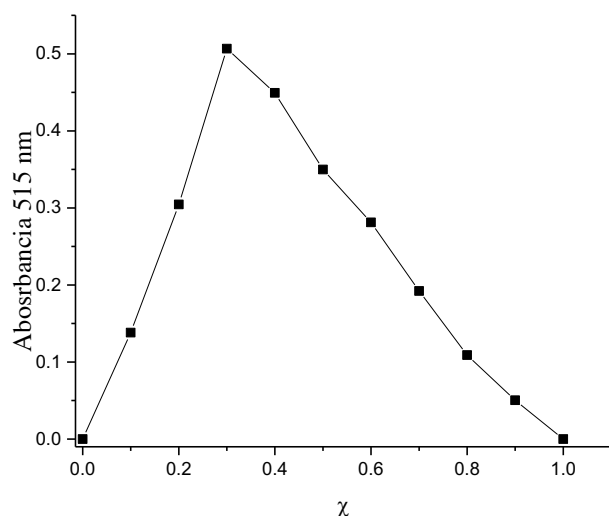


Figura 42. Diagrama de Job's Plot Job's Plot diagram ($\lambda=515$ nm) mostrando la estequiometría 1:2 de **R7** \subset (**12**)₂ \cdot 8NO₃.

A través de una valoración UV-Vis, fue posible confirmar la estequiometría propuesta y además determinar la constante de asociación de los complejos de inclusión. Para ello, se prepararon por separado una disolución 1mM en agua del sustrato **12** y una disolución 7.5 mM del receptor (**R5** \cdot 6NO₃, **R6** \cdot 7NO₃ y **R7** \cdot 8NO₃) en agua. Se añaden alícuotas de la disolución receptor y de sustrato (10 μ L inicialmente, luego 20, 50, 100, y finalmente 200 μ L) a la disolución del sustrato (2 mL) con el objetivo de que la concentración de este último sea siempre constante. Se recogió el espectro después de cada adición. Las curvas de valoración fueron ajustadas utilizando la herramienta online "bindfit" desarrollada por Pall Thordarson *et al* (www.supramolecular.org) utilizando el método de Nelder-Mead, monitorizando la banda de transferencia de carga frente a la concentración del receptor. Para el caso de los metalociclos **R5** \cdot 6NO₃ y **R7** \cdot 6NO₃ las curvas de ajuste usadas se corresponden con la expresión

de una isoterma 1:1 y 2:1 para **R6** \cdot 8NO₃. Las constantes de asociación obtenidas son las siguientes: **R5** \subset **12** \cdot 6NO₃ ($K_a = 238.27 \pm 1.24$ M⁻¹), **R6** \subset **12** \cdot 6NO₃ ($K_a = 170.91 \pm 1.16$ M⁻¹) y **R7** \subset (**12**)₂ \cdot 8NO₃ ($K_a = 2.32 \cdot 10^6 \pm 5.1 \cdot 10^3$ M⁻²), y están en buen acuerdo con las constantes previamente reportadas para supramoléculas similares.

5.3.5. Complejos de inclusión derivados de los metalociclos **R5-R8** y el ciclometalado **2d**

Dada la capacidad inherente de los metalociclos de alojar moléculas aromáticas decidimos estudiar la posible complejación de los ciclometalados hidrazona descritos en el capítulo anterior en los metaloreceptores de Pt (II) **R5-R8**. Debido a su menor tamaño y a que es el más π excedente de la serie, decidimos utilizar el ciclometalado **2d** como modelo de sustrato para este estudio. Para ello se adicionó un exceso de **2d** a una disolución stock 5 mM de **R5-R8** en D₂O y la mezcla resultante se caracterizó por RMN en medio acuoso. Es de destacar que sólo en el caso del metalociclo cuadrado **R8** \cdot 8NO₃ se observó la disolución del sustrato adquiriendo una coloración rojiza, típica de los complejos de inclusión de estos compuestos. Sin embargo, el RMN de esta mezcla, debido a su complejidad, no permitió confirmar la formación de un aducto **R8** \subset **2d** \cdot 8NO₃, por lo que no fue posible caracterizarlo adecuadamente. La complejidad de este espectro podría explicarse por la existencia de una mezcla de aductos *endo* y *exo* (asociándose el sustrato al receptor por las paredes interiores o exteriores del mismo, respectivamente) o una mezcla de complejos con uno o dos sustratos en su interior.

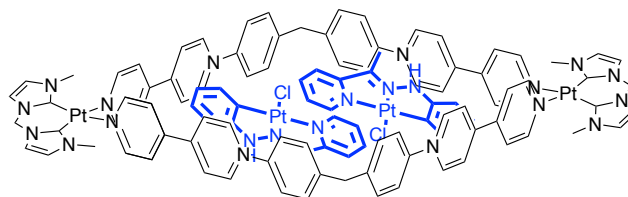


Figura 43. Esquema del hipotético complejo de inclusión **R8** \subset (**2d**) \cdot 8NO₃.

Tampoco fue posible obtener un espectro de masas que confirmase la existencia de dicha especie, y los intentos de cristalización de la misma dieron lugar a monocristales que no tenían las carac-

terísticas ideales para su estudio por difracción de rayos X de monocristal.

De todos modos, la disolución del compuesto altamente hidrofóbico **2d** en una disolución acuosa del metalociclo **R8**·8NO₃ resulta esperanzador, y aunque no fue posible demostrar la existencia de un hipotético complejo de inclusión, abre la puerta a futuras investigaciones.

5.4. AUTOENSAMBLAJE DIRIGIDO POR EL COMPLEJO **1a**.

Decidimos probar el autoensamblaje de los ligandos **L1-L4** dirigido por complejos de Pt(II) derivados de ligandos hidrazona que presentan en su estructura dos posiciones *cis* lábiles. Para ello utilizamos como modelo el complejo **1a** con las posiciones *cis* ocupadas por ligandos cloruro o triflato. En primer lugar probamos las condiciones utilizadas para la obtención de los metaloreceptores derivados de **5Pt**, mediante calentamiento en microondas a 150 °C durante 3h, sin embargo, en todos los casos se observó la descomposición del complejo hidrazona. Como sabemos, la adición de una sal en el medio de reacción (en este caso NaNO₃) favorece, en muchos casos, el autoensamblaje debido a que aumenta la polaridad del medio haciendo más acusado el efecto hidrofóbico y favoreciendo de este modo el autoensamblaje, pero en nuestro caso tampoco permitió la obtención de ningún metalociclo.

A la vista de estos resultados entendimos que el autoensamblaje con esta esquina metálica debía llevarse en condiciones de reacción más suaves. De este modo, empleamos temperaturas más bajas y tiempos de reacción más largos, lo que tampoco condujo a ningún resultado concluyente. También se probó a añadir el sustrato **12** en el medio de reacción buscando un efecto plantilla, pero tampoco favoreció el autoensamblaje. La siguiente figura resume algunas de las condiciones de reacción probadas:

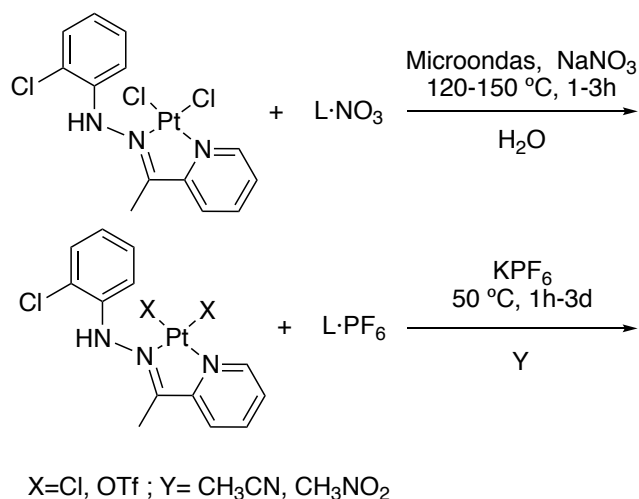


Figura 44. Algunas de las condiciones de reacción probadas para el autoensamblaje dirigido por el complejo **1a**.

5.5. CONCLUSIONES.

Se ha llevado a cabo la obtención de una serie de receptores metalocíclicos de diferentes formas y tamaños, incorporando carbenos NHC como ligandos bis-quelato, y usando ligandos derivados de *N*-monoalquil-4,4'-bipiridinio **1-4** y los complejos metálicos (**6M**) (M= Pd(II) o Pt(II)).

Los metalociclos de de Pd(II) **R1-R4** autoensamblan instantáneamente en agua, y muestran unos desplazamientos de RMN similares a los de sus análogos con etilendiaminas anteriormente reportados.

En el caso de los análogos de Pt(II) **R5-R8**, como anticipamos, el enorme efecto *trans* causado por la presencia de los ligandos bis-quelato NHC permite el autoensamblaje de los receptores en medio acuoso a temperatura ambiente en varias horas, reduciendo drásticamente la labilidad cinética del enlace Pt-N(Py). De este modo, se crea una estrategia de control de la labilidad de los metalociclos de Pt(II) dependiendo del uso de la esquina metálica **5Pt** o **6Pt**, lo que puede ser útil a la hora de obtener topologías supramoleculares más complejas, las cuales puedan necesitar o no "molecular lock".

La labilidad de los metalociclos de Pt(II) se evaluó a través de experimentos de cambio de polaridad y de competición con el ligando 4-DMAP,

demostrándose en ambos casos el desensamblaje de las metalocajas.

A través de la síntesis de los complejos **9** y **10** y de la optimización de sus estructuras por cálculos DFT, se llega a la conclusión de que la conclusión de que la conformación más estable del anillo quelato del carbeno es la tipo bote. Además, los cálculos para el complejo dinuclear **11**, indican que el isómero *sin*-**11** resulta ser 0.621 kcal/mol más estable que *anti*-**11**. Posteriormente deducimos que el efecto *trans* ejercido por el ligando biscarbeno permite que los metalociclos derivados ensamblen siempre hacia una única estructura de menor energía, lo que impediría la existencia de diferentes isómeros.

El potencial de estos metalociclos como receptores moleculares de sustratos aromáticos ricos en electrones fue explorado por el autoensamblaje de complejos de inclusión con 1,5-dihidroxinaftaleno **R1-R2/R5-R6**·**12**·6NO₃ **R3/R7**·(**12**)₂·8NO₃.

La estequiometría de los complejos de inclusión se determinó a través del método Job's Plot, resultando ser 1:1 para los metalociclos no simétricos **R1-R2/R5-R6**·**12**·6NO₃ y 1:2 para los metalociclos simétricos **R3/R7**·(**12**)₂·8NO₃. También se realizaron valoraciones UV-Vis a través de las cuales se extrajeron los valores de las constantes de asociación de los complejos de Pt(II) así como se confirmó la estequiometría de los mismos.

La adición del ciclometalado **2d** a una disolución acuosa de los metalociclos de Pt(II) **R5-R8** no dio lugar a la formación de complejos de inclusión. Tan solo para el caso de **R8**·8NO₃ pudo verse la disolución del sustrato hidrofóbico **2d** y un cambio en la coloración del sistema pero fue imposible caracterizar la especie formada a través de ninguna técnica.

Todos los intentos de utilizar el complejo **1a** como esquina metálica para el autoensamblaje de nuevos metalociclos fueron infructuosos, debido a que la temperatura necesaria para el proceso descomponía los complejos. Otros intentos a temperaturas más bajas y tiempos de reacción mayores tampoco dieron ningún resultado concluyente.

- (1) Fang, L.; Olson, M. A.; Benítez, D.; Tkatchouk, E.; Goddard III, W. A.; Stoddart, J. F. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39 (1), 17–29.
- (2) Chakrabarty, R.; Mukherjee, P. S.; Stang, P. J. *Chem. Rev.* **2011**, 111, 6810–6918.
- (3) Fujita, M.; Tominaga, M.; Hori, A.; Therrien, B. *Acc. Chem. Res.* **2005**, 38 (4), 369–378.
- (4) Ramaiah, D.; Neelakandan, P. P.; Nair, A. K.; Avirah, R. R. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39 (11), 4158–4168.
- (5) Ward, M. D.; Raithby, P. R. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 1619–1636.
- (6) Ma, D.; Hettiarachchi, G.; Nguyen, D.; Zhang, B.; Wittenberg, J. B.; Zavalij, P. Y.; Briken, V.; Isaacs, L. *Nat. Chem.* **2012**, 4 (6), 503–510.
- (7) L. Atwood, J.; J.E.D., D.; D.D., M.; D.D., V. *Comprehensive Supramolecular Chemistry*; Pergamon: Oxford, Ed.; 1996.
- (8) Teresa Albelda, M.; Frías, J. C.; García-España, E.; Schneider, H.-J. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41 (10), 3859.
- (9) Marchetti, L.; Levine, M. *ACS Catal.* **2011**, 1 (9), 1090–1118.
- (10) Yoshizawa, M.; Klosterman, J. K.; Fujita, M. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2009**, 48, 3418–3438.
- (11) Pluth, M. D.; Bergman, R. G.; Raymond, K. N. *Acc. Chem. Res.* **2009**, 42 (10), 1650–1659.
- (12) Stang, P. J.; Olenyuk, B. *Acc. Chem. Res.* **1998**, 30, 502–518.
- (13) Fujita, M. *Chem. Soc. Rev.* **1998**, 27 (6), 417–425.
- (14) Caulder, D. L.; Raymond, K. N. *Acc. Chem. Res.* **1999**, 32 (11), 975–982.
- (15) Seidel, S. R.; Stang, P. J. *Acc. Chem. Res.* **2002**, 35, 972–983.
- (16) Northrop, B. H.; Zheng, Y. R.; Ki-Whan, C. H. I.; Stang, P. J. *Acc. Chem. Res.* **2009**, 42 (10), 1554–1563.
- (17) Zangrando, E.; Casanova, M.; Alessio, E. *Chem. Rev.* **2008**, 108, 4979–5013.
- (18) Cook, T. R.; Zheng, Y. R.; Stang, P. J. *Chem. Rev.* **2013**, 113, 734–777.
- (19) Mishra, A.; Kang, S. C.; Chi, K. W. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2013**, No. 30, 5222–5232.
- (20) Mukherjee, S.; Mukherjee, P. S. *Chem. Commun.* **2014**, 50 (18), 2239–2248.
- (21) Cook, T. R.; Stang, P. J. *Chem. Rev.* **2015**, 115 (15), 7001–7045.
- (22) Roy, B.; Zangrando, E.; Mukherjee, P. S. *Chem. Commun.* **2016**, 52 (24), 4489–4492.
- (23) Blanco, V.; García, M. D.; Terenzi, A.; Pía, E.; Fernández-Mato, A.; Peinador, C.; Quintela, J. M. *Chem. - A Eur. J.* **2010**, 16 (41), 12373–12380.
- (24) Blanco, V.; García, M. D.; Peinador, C.; Quintela, J. M. *Chem. Sci.* **2011**, 2 (12), 2407–2416.
- (25) Alvariño, C.; Terenzi, A.; Blanco, V.; García, M. D.; Peinador, C.; Quintela, J. M. *Dalt. Trans.* **2012**, 41 (39), 11992.
- (26) Alvariño, C.; Pía, E.; García, M. D.; Blanco, V.; Fernández, A.; Peinador, C.; Quintela, J. M. *Chem. - A Eur. J.* **2013**, 19 (45), 15329–15335.
- (27) Rama, T.; Lopez-Vidal, E. M.; Garcia, M. D.; Peinador, C.; Quintela, J. M. *Chem. Eur. J.* **2015**, 21 (26), 9482–9487.
- (28) Rama, T.; Alvariño, C.; Domarco, O.; Platas-Iglesias, C.; Blanco, V.; García, M.

- D.; Peinador, C.; Quintela, J. M. *Inorg. Chem.* **2016**, *55* (5), 2290–2298.
- (29) García, M. D.; Alvariño, C.; López-Vidal, E. M.; Rama, T.; Peinador, C.; Quintela, J. M. *Inorg. Chim. Acta* **2014**, *417*, 27–37.
- (30) Peinador, C.; Blanco, V.; García, M. D.; Quintela, J. M. In *Molecular Self-Assembly: Advances and Applications*; Li, A. D. Q., Ed.; Pan Stanford Publishing, 2012; pp 351–382.
- (31) Herrmann, W. a. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2002**, *41* (8), 1290–1309.
- (32) Crudden, C. M.; Allen, D. P. *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 2247–2273.
- (33) Díez-González, S.; Nolan, S. P. *Coord. Chem. Rev.* **2007**, *251*, 874–883.
- (34) Hahn, F. E.; Jahnke, M. C. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2008**, *47* (17), 3122–3172.
- (35) Hopkinson, M. N.; Richter, C.; Schedler, M.; Glorius, F. *Nature* **2014**, *510*, 485–496.
- (36) Kantchev, E. A. B.; O'Brien, C. J.; Organ, M. G. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2007**, *46* (16), 2768–2813.
- (37) Boeda, F.; Nolan, S. P. *Annu. Rep. Prog. Chem., Sect. B Organic Chem.* **2008**, *104*, 184–210.
- (38) Oehninger, L.; Rubbiani, R.; Ott, I. *Dalt. Trans.* **2013**, *42* (10), 3269–3284.
- (39) Liu, W.; Gust, R. *Coord. Chem. Rev.* **2016**, *329*, 191–213.
- (40) Chtchigrovsky, M.; Eloy, L.; Jullien, H.; Saker, L.; Ségal-Bendirdjian, E.; Poupon, J.; Bombard, S.; Cresteil, T.; Retailleau, P.; Marinetti, A. *J. Med. Chem.* **2013**, *56* (5), 2074–2086.
- (41) Henkelis, J. J.; Carruthers, C. J.; Chambers, S. E.; Clowes, R.; Cooper, A. I.; Fisher, J.; Hardie, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136* (41), 14393–14396.
- (42) Chen, C.; Chen, W.; Qiu, H. *Dalt. Trans.* **2012**, *41* (43), 13405–13412.
- (43) Scherg, T.; Schneider, S. K.; Frey, G. D.; Schwarz, J.; Herdtweck, E.; Herrmann, W. a. *Synlett* **2006**, 2894–2907.
- (44) Muehlhofer, M.; Strassner, T.; Herdtweck, E.; Herrmann, W. a. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *660* (v), 121–126.
- (45) Kumar, A.; Katari, M.; Ghosh, P. *Polyhedron* **2013**, *52*, 524–529.
- (46) López-Vidal, E. M.; Blanco, V.; García, M. D.; Peinador, C.; Quintela, J. M. *Org. Lett.* **2012**, *14* (2), 580–583.
- (47) Ahrens, S.; Zeller, A.; Taige, M.; Strassner, T.; Chemie, P. O.; V, T. U.; Dresden, D.-. *Organometallics* **2006**, *25* (20), 5409–5415.
- (48) Chas, M.; Platas-Iglesias, C.; Peinador, C.; Quintela, J. M. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47* (18), 3119–3122.
- (49) Peinador, C.; Pía, E.; Blanco, V.; García, M. D.; Quintela, J. M. *Org. Lett.* **2010**, *12* (7), 1380–1383.
- (50) Blanco, V.; Chas, M.; Abella, D.; Peinador, C.; Quintela, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129* (45), 13978–13986.
- (51) Ahrens, S.; Strassner, T. *Inorganica Chim. Acta* **2006**, *359* (15), 4789–4796.
- (52) Uesugi, H.; Tsukuda, T.; Takao, K.; Tsubomura, T. *Dalt. Trans.* **2013**, *42* (20), 7396–7403.
- (53) Peinador, C.; Pía, E.; Blanco, V.; García, M. D.; Quintela, J. M. *Org. Lett.* **2010**, *12* (7), 1380–1383.

6. CONCLUSIONES

La reacción de las *N*-fenilhidrazonas derivadas de acetilpiridina **a-d** con K_2PtCl_4 en *n*-butanol/agua a 100 °C es marcadamente distinta dependiendo de la sustitución del anillo fenílico. De este modo, se observó que en esas condiciones de reacción los ligandos hidrazona **a** y **c** dan lugar a los complejos de coordinación **1a** y **1c**, los cuales al calentarlos a 100 °C en *n*-butanol y en presencia de acetato sódico conducen a la obtención de los ciclometalados **2a** y **2c**. Sin embargo, la reacción de los ligandos **b** y **d** con K_2PtCl_4 en *n*-butanol/agua a 100 °C, conduce a la formación de las especies ciclometaladas **2b** y **2d**. En estas condiciones de síntesis, pero con un tiempo de reacción de dos horas, junto con el compuesto ciclometalado **2d** se obtiene el compuesto de coordinación **1d**, pero este último no pudo ser aislado de la mezcla de reacción.

Con el objetivo de intentar obtener directamente el compuesto de coordinación **2a**, se hizo reaccionar el ligando **a** con K_2PtCl_4 en etanol/agua a 60°C y con $Pt(\eta^3\text{-alil})(\mu\text{-Cl})_2$ en tolueno seco a 60 °C pero ambos métodos condujeron a la formación del complejo de coordinación **1a**.

Los cálculos DFT mostraron que la reacción de ciclometalación de las hidrazonas **a**, **b**, **c** y **d** con $[PtCl_4]^{2-}$ tiene lugar en tres pasos: formación del complejo inicial iminoplatino; quelatación y cicloplatinación.

Mientras que la formación del intermedio quelato de los complejos **1a-d** está termodinámicamente favorecido, las cicloplatinaciones a partir de éstos, para dar los correspondientes ciclometalados **2a-d** son procesos endergónicos. Por lo tanto, el aislamiento del complejo ciclometalado **2b** (y probablemente **2d**), por reacción directa del ligando con la sal de Pt(II), solo puede explicarse si el cloruro de hidrógeno formado como producto secundario está ionizado y parcialmente neutralizado por la mezcla de disolventes.

A diferencia de las cicloplatinaciones que tienen lugar con liberación de metano la ruta de menor energía para la ciclometalación de los complejos quelato **1a-d** en butanol a 373 K incluye un mecanismo de sustitución electrófila. El aislamiento de

los complejos no ciclometalados **1a** y **1c** en las mismas condiciones de reacción se puede explicar como una consecuencia del aumento de la energía de activación del ataque nucleófilo del grupo fenílico al centro de Pt(II), ya que la presencia de sustituyentes electronegativos cloro en dicho anillo puede disminuir la velocidad de formación de los respectivos ciclometalados, y de este modo, permitir el aislamiento de los complejos.

Sin embargo, en presencia de acetato sódico como base, la ciclometalación de **1a** a **2a** (formándose ácido acético como subproducto) es un proceso termodinámicamente favorable. Se vio que el grupo acetato entra en la esfera de coordinación del Pt(II) desplazando a un ligando cloruro en el paso determinante de la reacción para a continuación abandonar la esfera de coordinación. De este modo, la disociación del ácido acético deja una vacante en el entorno de coordinación del Pt(II) que precede a la reacción con el grupo fenilo, la formación de un intermedio de Wheland y una aromatización final para dar el compuesto **2a**.

Por otra parte, la reacción del ligando **e** con K_2PtCl_4 *n*-butanol/agua a 100 °C o en etanol/agua a 60 °C origina directamente el compuesto ciclometalado **1e**. En dmso, **1e** intercambia el coligando cloruro por una molécula de disolvente además de sufrir la desprotonación del grupo NH. La estructura cristalina de éste último confirma la metalación del ligando y muestra la presencia de interacciones π entre las moléculas cuasi planas de complejos, que se apilan paralelamente con una separación entre los centroides de los anillos de 3.599(3) Å y una energía de apilamiento calculada de -25.05 kcal/mol. Estas interacciones son probablemente debidas a la metaloaromaticidad de los anillos metalados.

La reacción de **1e** con trifenilfosfina da lugar a la apertura del anillo quelato para dar lugar al complejo **2e** con el ligando actuando ahora como bidentado [C,N], estando la fosfina situada en *trans* al nitrógeno imínico y estando la cuarta posición de coordinación del platino ocupada por un ligando cloruro. El tratamiento de este compuesto,

2e, con AgOTf da lugar al complejo ciclometalado **3e** con el ligando actuando como tridentado [C,N,N] y la trifenilfosfina coordinada al platino. El compuesto **3e** se puede obtener también por el tratamiento de **1e** con AgOTf seguido de la adición de PPh₃.

La reacción del derivado **1e** con la trifosfina trifos, en relación molar 1:1, origina el derivado organometálico **4e** en el que el metal se encuentra coordinado al ligando hidrazona a través del carbono C₆ y a la fosfina a través de los tres átomos de fósforo. Cuando la estequiometría de esta reacción es 1:3, se origina el derivado trinuclear **5e** donde la trifos actúa como puente triple entre tres unidades ciclometaladas en las cuales el ligando actúa como tridentado [C,N,N].

Fue posible obtener la estructura cristalina del compuesto trinuclear derivado de trifos **5e**, un modo de coordinación poco usual para esta fosfina. En esta estructura también es posible apreciar interacciones π entre las subunidades ciclometaladas de una misma molécula y también con otras.

Se ha llevado a cabo la obtención de una serie de receptores metalocíclicos de diferentes formas y tamaños, incorporando carbenos NHC como ligandos bis-quelato, y usando ligandos derivados de *N*-monoalquil-4,4'-bipiridinio **1-4** y los complejos metálicos (**6M**) (M= Pd(II) o Pt(II)).

Los metalociclos de Pd(II) **R1-R4** autoensamblan instantáneamente en agua, y muestran unos desplazamientos de RMN similares a los de sus análogos anteriormente reportados con etilendiaminas.

En el caso de los análogos de Pt(II) **R5-R8** el enorme efecto *trans* causado por la presencia de los ligandos bis-quelato NHC permite el autoensamblaje de los receptores en medio acuoso a temperatura ambiente en varias horas, aumentando drásticamente la labilidad del enlace Pt-N(Py). De este modo se crea una estrategia de control de la labilidad de los metalociclos de Pt(II) dependiendo del uso de la esquina metálica **5Pt** o **6Pt**, lo que puede ser útil a la hora de obtener topologías supramoleculares más complejas, las cuales puedan necesitar o no "molecular lock".

La labilidad de los metalociclos de Pt(II) se evaluó a través de experimentos de cambio de polaridad

y de competición con el ligando 4-DMAP, demostrándose en ambos casos el desensamblaje de las metalocajas.

A través de la síntesis de los complejos **9** y **10** y de la optimización de sus estructuras por cálculos DFT se llega a la conclusión de que la conclusión de que la conformación más estable del anillo quelato del carbeno es la tipo bote. Además, los cálculos para el complejo dinuclear **11**, indican que el isómero *sin*-**11** resulta ser 0.621 kcal/mol más estable que *anti*-**11**. Posteriormente dedujimos que el elevado efecto *trans* ejercido por el ligando bis-carbeno hace que los metalociclos derivados ensamblen para dar siempre la estructura de menor energía lo que impediría la existencia de diferentes isómeros.

El potencial de estos metalociclos como receptores moleculares de sustratos aromáticos ricos en electrones fue explorado por el autoensamblaje de complejos de inclusión con 1,5-dihidroxinaftaleno **R1-R2/R5-R6** \subset **12**·6NO₃ **R3/R7** \subset (**12**)₂·8NO₃.

La estequiometría de los complejos de inclusión se determinó a través del método Job's Plot resultando ser 1:1 para los metalociclos no simétricos **R1-R2/R5-R6** \subset **12**·6NO₃ y 1:2 para los metalociclos simétricos **R3/R7** \subset (**12**)₂·8NO₃. También se realizaron valoraciones UV-Vis a través de las cuales se extrajeron los valores de las constantes de asociación de los complejos de Pt(II) así como se confirmó la estequiometría de los mismos.

Se observó que la adición del ciclometalado hidrofóbico **2d** a una disolución en D₂O de los receptores metalocíclicos de Pt(II) **R5-R8** provoca su disolución y un cambio de color sólo en el caso de **R8**·8NO₃, lo que podría indicar la formación de un complejo de inclusión, pero en ningún caso se pudo demostrar debido a la complejidad de los espectros de RMN de las disoluciones resultantes.

Todos los intentos de utilizar los compuestos de coordinación derivados de los ligandos hidrazonas obtenidos previamente, que poseían dos posiciones de coordinación *cis* ocupadas por ligandos cloruro, como esquinas metálicas para el autoensamblaje de nuevos metalociclos fueron infructuosos,

debido a que la temperatura necesaria para el proceso descomponía los complejos. Otros intentos a temperaturas más bajas y tiempos de reacción mayores tampoco dieron ningún resultado concluyente.

La labilidad de los metalociclos de Pt(II) y su baja estabilidad frente a cambios en la polaridad del medio hizo que quedaran descartados para evaluar su aptitud como metalofármacos anticáncer.

CONCLUSIONS

The reaction of the *N*-phenylhydrazones derived from acetylpyridine **a-d** with K_2PtCl_4 in *n*-butanol/water at 100 °C depends on the substituents at the phenyl ring. Thus, we observed that, under these reaction conditions, the hydrazone ligands **a** and **c** give the coordination complexes **1a** and **1c**, which, when heated at 100 °C in *n*-butanol in the presence of sodium acetate, yield the cyclometallates **2a** and **2c**. However, the reaction of the ligands **b** and **d** with K_2PtCl_4 in *n*-butanol/water at 100 °C, leads to the formation of the cyclometallated species **2b** and **2d**. Under these reaction conditions, but with a reaction time of two hours, we obtained a mixture of the cyclometallated compound **2d** and the coordination compound **1d**, from which the latter could not be isolated.

In order to synthesize directly the coordination compound **2a**, the ligand **a** was also reacted with K_2PtCl_4 in ethanol/water at 60 °C and with $Pt(\eta^3\text{-allyl})(\mu\text{-Cl})_2$ in dry toluene at 60 °C, but both methods led to the formation of the coordination complex **1a**.

DFT calculations showed that the cyclometallation reaction of the hydrazones **a**, **b**, **c** and **d** with $[PtCl_4]^{2-}$ takes place in three steps: formation of the initial iminoplatin complex; chelation and cycloplatination.

While the formation of the chelate intermediates of the complexes **1a-d** is thermodynamically favored, the cycloplatinations therefrom to give the corresponding cyclometallated compounds **2a-d** are endergonic processes. Therefore, the isolation of the cyclometallated complex **2b** (and probably **2d**), by direct reaction of the ligand with the Pt(II) salt, can only be explained if the hydrogen chloride formed as byproduct is ionized and partially neutralized by the mixture of solvents.

In contrast with the cycloplatinations that occur with release of methane, the lower energy path for the cyclometallation of the chelate complexes **1a-d** in butanol at 373 K involves an electrophilic substitution mechanism. The isolation of the non-cyclometallated complexes **1a** and **1c** under the same reaction conditions can be explained as a

consequence of the increased activation energy for the nucleophilic attack of the phenyl group to the center of Pt (II), due to the presence of the electro-negative chlorine substituents in the ring; the higher barrier decrease the rate of formation of the respective cyclometallated compounds, thus allowing the isolation of the complexes.

However, in the presence of sodium acetate which acts as a base, the cyclometallation of **1a** to give **2a** (acetic acid is formed as byproduct) is a thermodynamically favorable process. The acetate group was found to coordinate to the Pt(II) center by displacement of a chloride ligand in the rate determining step and then to leave the coordination sphere. Thus, the dissociation of acetic acid leaves a vacancy in the coordination environment of Pt(II) preceding the reaction with the phenyl group, formation of a Wheland intermediate and final aromatization to give compound **2a**.

On the other hand, the reaction of ligand **e** with K_2PtCl_4 in *n*-butanol/water at 100 °C or in ethanol/water at 60 °C gives directly the cyclometallated compound **1e**. In DMSO **1e** exchanges the chloride coligand by a solvent molecule and undergoes deprotonation at the NH group. The crystalline structure of the dmsol complex confirms the cyclometallation of the ligand and shows the presence of π interactions between the quasi-flat complex molecules which are stacked in parallel, with a separation between the centroids of the rings of 3,599 (3) Å and a calculated stacking energy of -25.05 kcal/mol. These interactions are probably due to the metalloaromaticity of the metallated rings.

The reaction of **1e** with triphenylphosphine results in the opening of the chelate ring to give the complex **2e** with the ligand acting as bidentate [C,N], the phosphine located in *trans* to the imine nitrogen and the fourth coordination position about the platinum occupied by a chloride ligand. Treatment of **2e**, with AgOTf gives the cyclometallated complex **3e** with the ligand acting as [C,N,N] tridentate and triphenylphosphine coordinated to the platinum. Compound **3e** can also be obtained by treatment of **1e** with AgOTf followed by the addition of PPh_3 .

The reaction of **1e** with the triphosphine triphos, in 1:1 molar ratio, gives the organometallic compound **4e** in which the metal is coordinated to the hydrazone ligand through the C₆ carbon and to the phosphine through the three phosphorus atoms. However, when a 1:3 molar ratio is used, the trinuclear derivative **5e** is obtained. In this complex the triphosphine acts as a triply bridging ligand bonding three cyclometallated units in which the ligand is [C,N,N] coordinated to the metal center.

It was possible to obtain the crystal structure of **5e** which also showed π - π stacking interactions between cyclometallated subunits of the same molecule and other molecules.

A number of metallacyclic receptors of different shapes and sizes have been obtained, incorporating NHC carbenes as bischelatate ligands, and using *N*-monoalkyl-4,4'-bipyridinium ligands **1-4** and metal complexes (**6M**) (M = Pd(II) or Pt(II)).

The Pd(II) **R1-R4** metallacycles self-assemble instantly in water, and show similar NMR shifts to their previously reported analogues with ethylenediamines.

In the case of the Pt(II) **R5-R8** analogues the significant *trans* effect caused by the presence of the bischelatate NHC ligands allows the self-assembly of the receptors in aqueous medium at room temperature in several hours, drastically increasing the Pt-N(Py) bond lability. Consequently, the lability of Pt(II) metallacycles can be modulated depending on the use of the **5Pt** or **6Pt** metal corner. This strategy can be useful for the synthesis of more complex supramolecular topologies, which may need or not "molecular lock".

The lability of the Pt(II) metallacycles was evaluated through experiments of polarity change and competition with the 4-DMAP ligand, demonstrating in both cases the disassembly of the metallacycles.

The structural data for the purposely synthesized complexes **9** and **10** and the optimization of their structures by DFT calculations showed that the most stable conformation of the chelate ring in the carbene is the boat type. In addition, calculations for the dinuclear complex **11** indicate that the iso-

mer *sin*-**11** is found to be 0.621 kcal/mol more stable than *anti*-**11**. Subsequently, we deduced that, as a consequence of the high *trans* effect exerted by the biscarbene ligand, the derived metallacycles always assemble to give the lower energy structure, preventing the formation of other isomers.

The potential of these metallocycles as molecular receptors for electron-rich aromatic substrates was proved by the self-assembly of the inclusion complexes with 1,2-dihydroxynaphthalene **R1-R2/R5-R6**·**12**·6NO₃ **R3/R7**·(**12**)₂·8NO₃.

The stoichiometry of the inclusion complexes was determined using the Job's Plot method, resulting in 1:1 for non-symmetric metallacycles **R1-R2/R5-R6**·**12**·6NO₃ and 1:2 for symmetric ones **R3/R7**·(**12**)₂·8NO₃. UV-Vis titrations were also performed in order to calculate the association constants for the Pt(II) complexes; additionally, the stoichiometry was also confirmed by this method.

The addition of the hydrophobic cyclometallated complex **2d** to a D₂O solution of the Pt(II) metallacyclic receptor **R8**·8NO₃ causes its dissolution and a color change, which could indicate the formation of an inclusion complex; however, the complexity of the NMR spectra of the resulting solution, did not allow to prove the existence of such species. The same experiment was carried out with the **R5-R7** receptors but no change in their solubility was observed.

All our attempts to use the coordination compounds with the hydrazone ligands having two *cis* coordination positions occupied by chloride ligands as metal corners for the self-assembly of new metallacycles were unsuccessful, probably due to the high temperature required for the process which resulted in the decomposition the complexes. Other attempts at lower temperatures and longer reaction times also yielded no conclusive results.

The lability of the Pt (II) metallocycles herein reported as well as their low stability against changes in the polarity of the medium, prevented their evaluation as anticancer metallodrugs.

COMPUESTOS MOLECULARES Y SUPRAMOLECULARES DE METALES DE TRANSICIÓN CON POTENCIALES APLICACIONES

- APÉNDICES -

Ismael Marcos Cives

APÉNDICES I: PLATINOCICLOS DERIVADOS DE HIDRAZONAS TRIDENTADAS [C,N,N] DE ACETOFENONA Y ACETILPIRIDINA

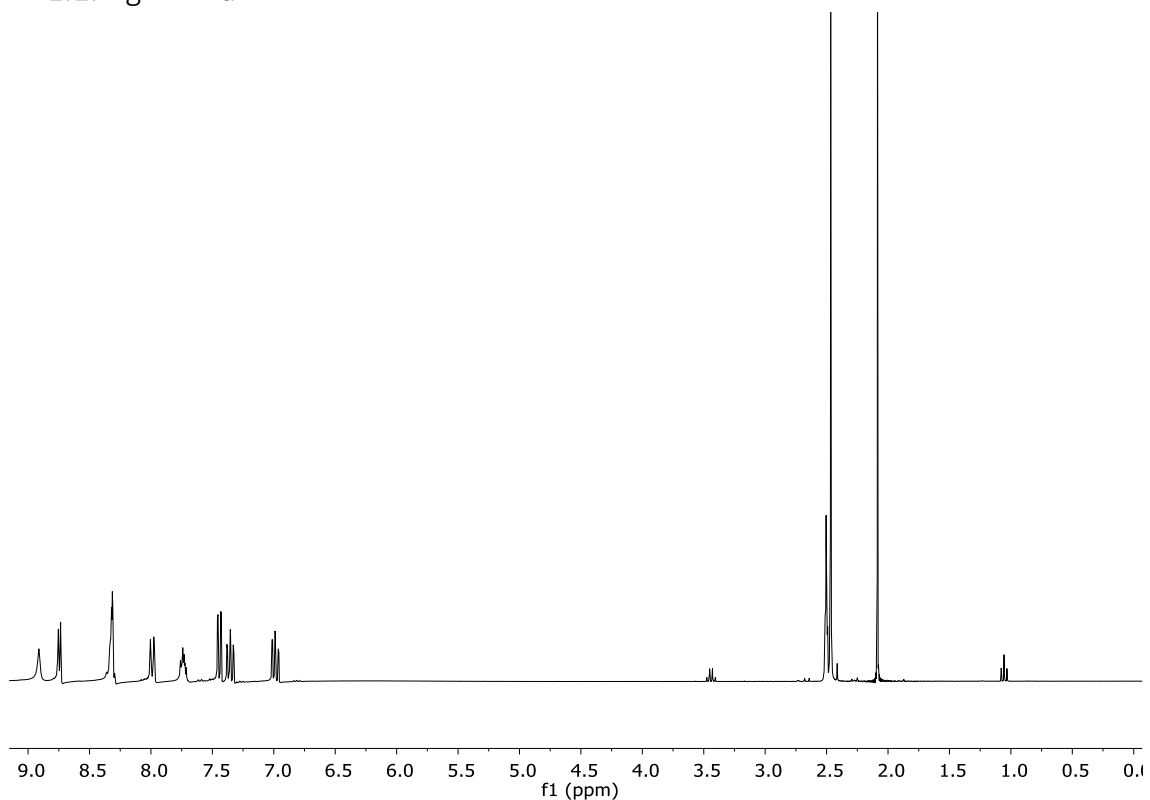
ÍNDICE

1. ESPECTROS DE RMN	107
1.1. Ligando a	107
1.2. Ligando b	108
1.3. Ligando c.....	111
1.4. Ligando d	114
1.5. Ligando e	115
1.6. Complejo 1a.....	116
1.7. Complejo 1c.....	117
1.8. Complejo 1d	120
1.9. Complejo ciclometalado 2a	121
1.10. Complejo ciclometalado 2b.....	123
1.11. Complejo ciclometalado 2c	124
1.12. Complejo ciclometalado 2d.....	127
1.13. Complejo 2e	128
1.14. Complejo 3e	129
1.15. Complejo 4e	130
1.16. Complejo 5e	131
2. ESPECTROS DE MASAS	132
2.1. Ligando b	132
2.2. Ligando c	132
2.3. Complejo 1a	133
2.4. Complejo 1c.....	135
2.5. Complejo ciclometalado 2a.....	136
2.6. Complejo ciclometalado 2b	136
2.7. Complejo ciclometalado 2c.....	137
2.8. Complejo ciclometalado 2d	138
2.9. Complejo 2e	138
2.10. Complejo 3e	139
2.11. Complejo 4e	140
2.12. Complejo 5e	141
3. DATOS CRISTALOGRAFICOS.....	142
3.1. Complejo 1e-dmso.....	142
3.2. Complejo 5e	143

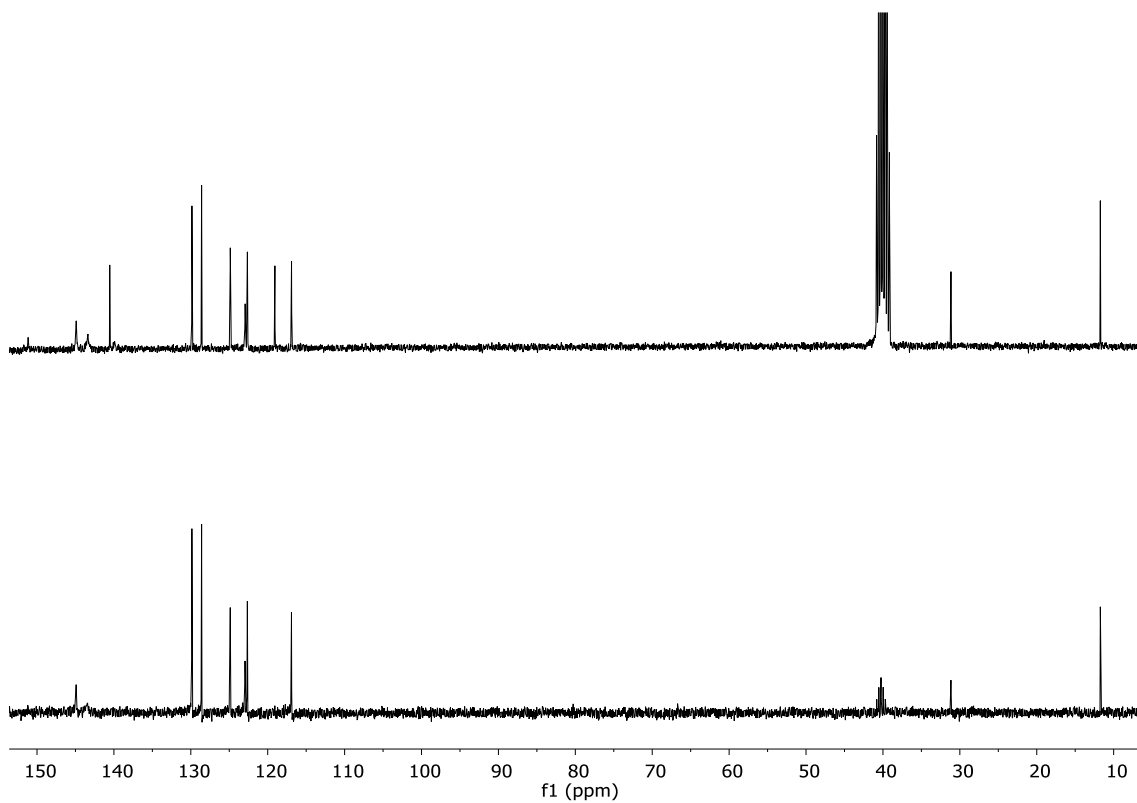
3.3. Interacciones intramoleculares e intermoleculares en los complejos 1e-dmso y 5e	144
4. CÁLCULOS DFT: ENERGÍAS DE LAS ESTRUCTURAS CALCULADAS.	145

1. ESPECTROS DE RMN

1.1. Ligando **a**

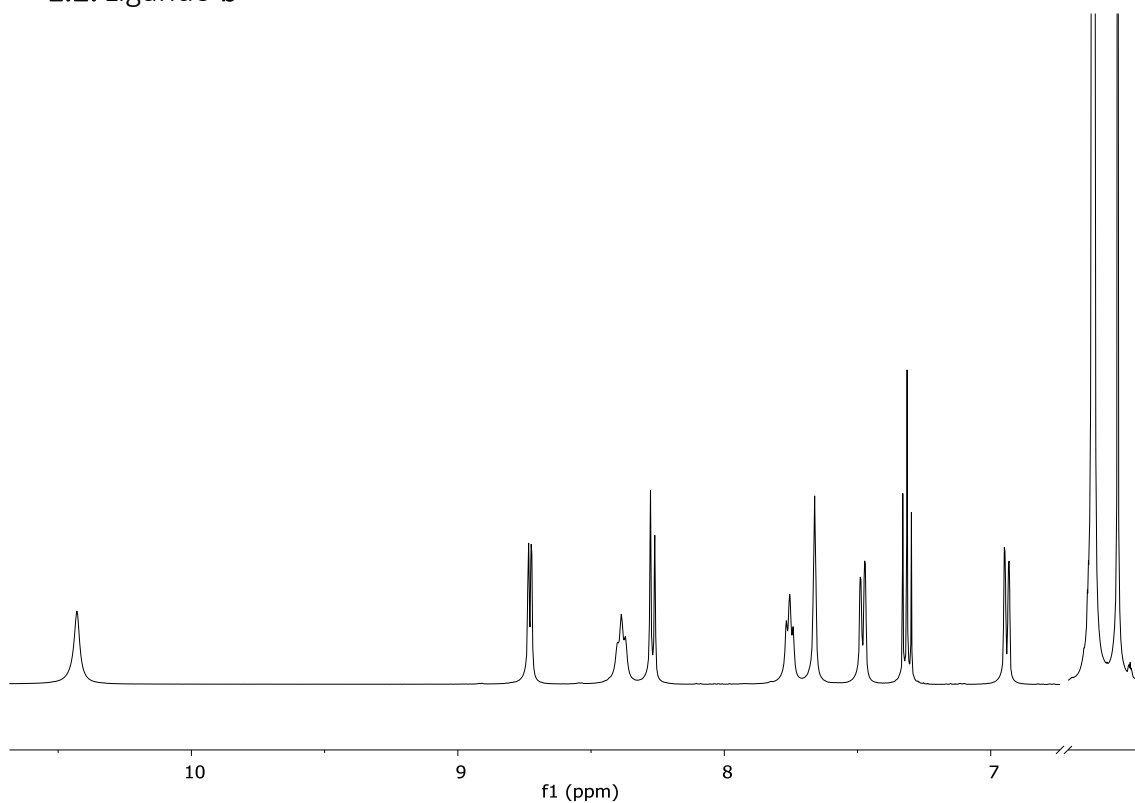


Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) de **a**.

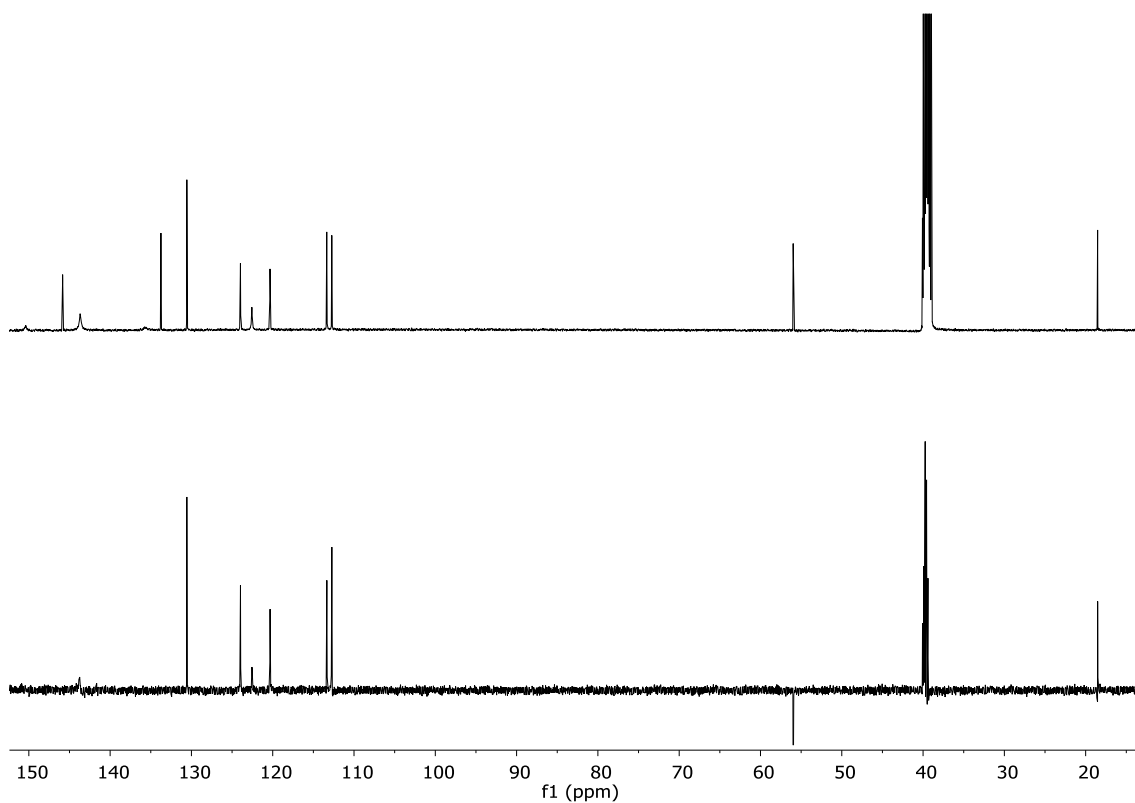


Espectro de RMN de ^{13}C y DEPT (75 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) de **a**.

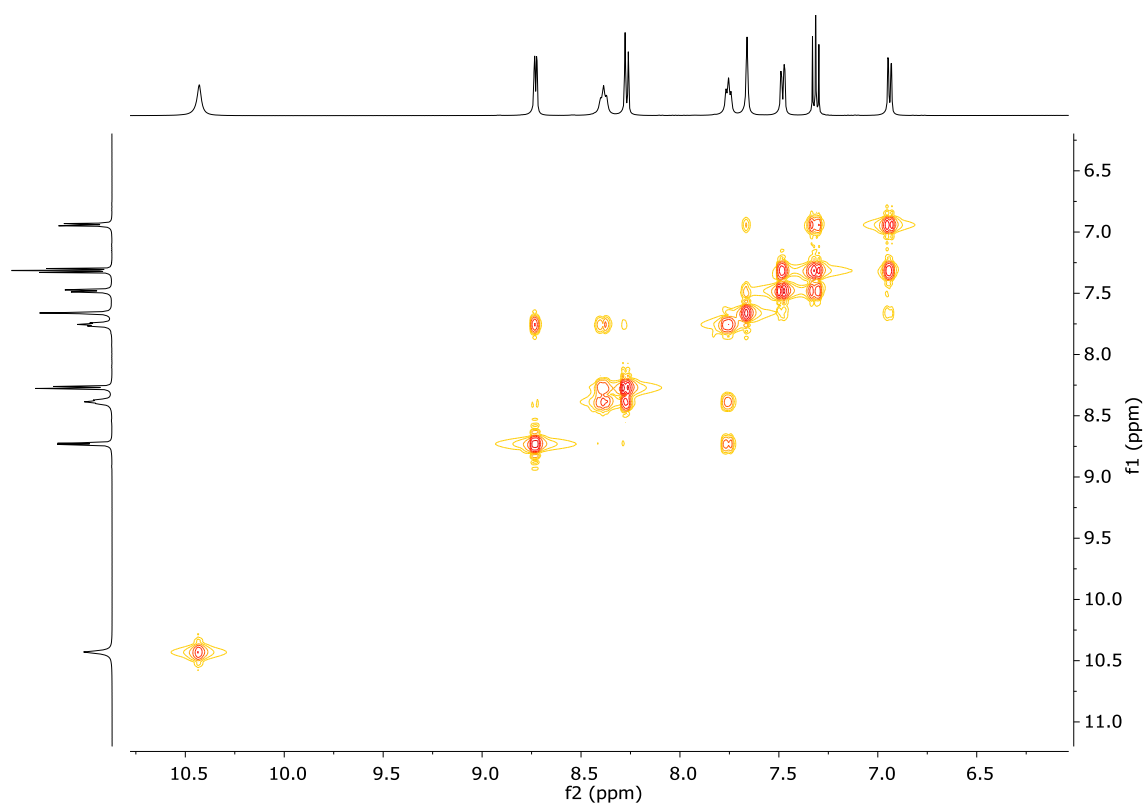
1.2. Ligando **b**



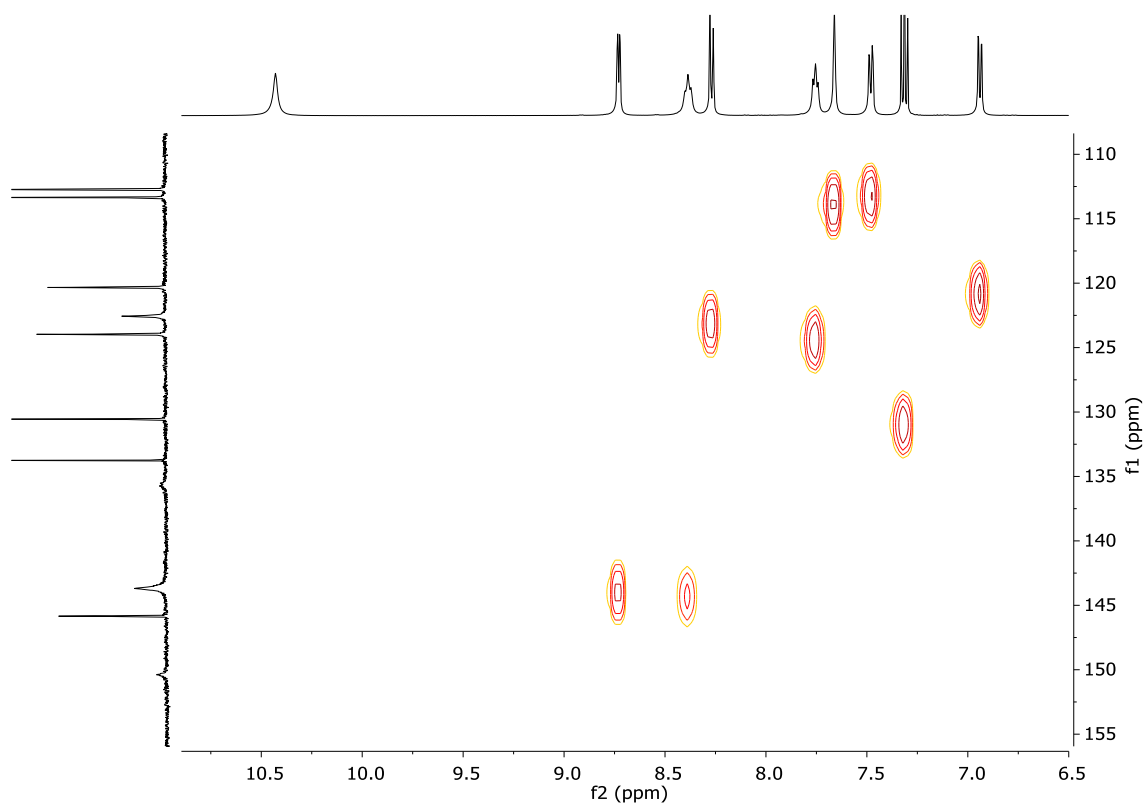
Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) de **b**.



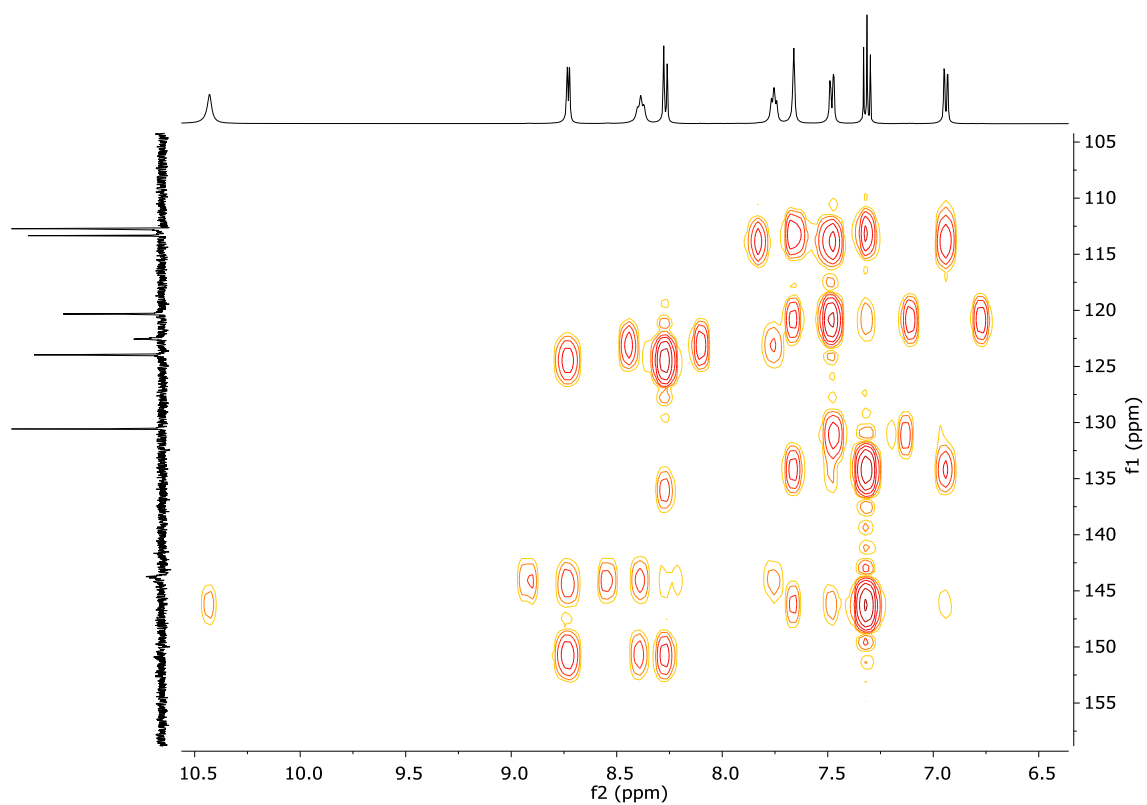
Espectro de RMN de ^{13}C y DEPT (125 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) de **b**.



Espectro COSY (500 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) de **b**.

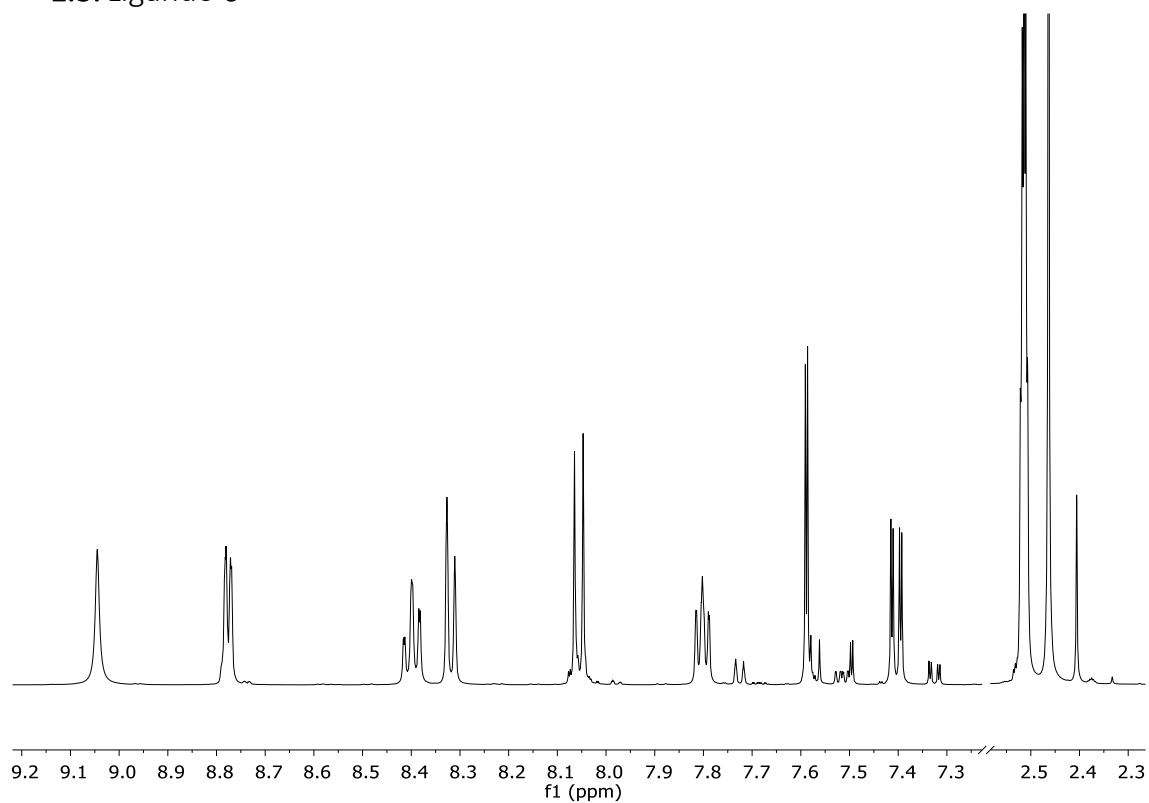
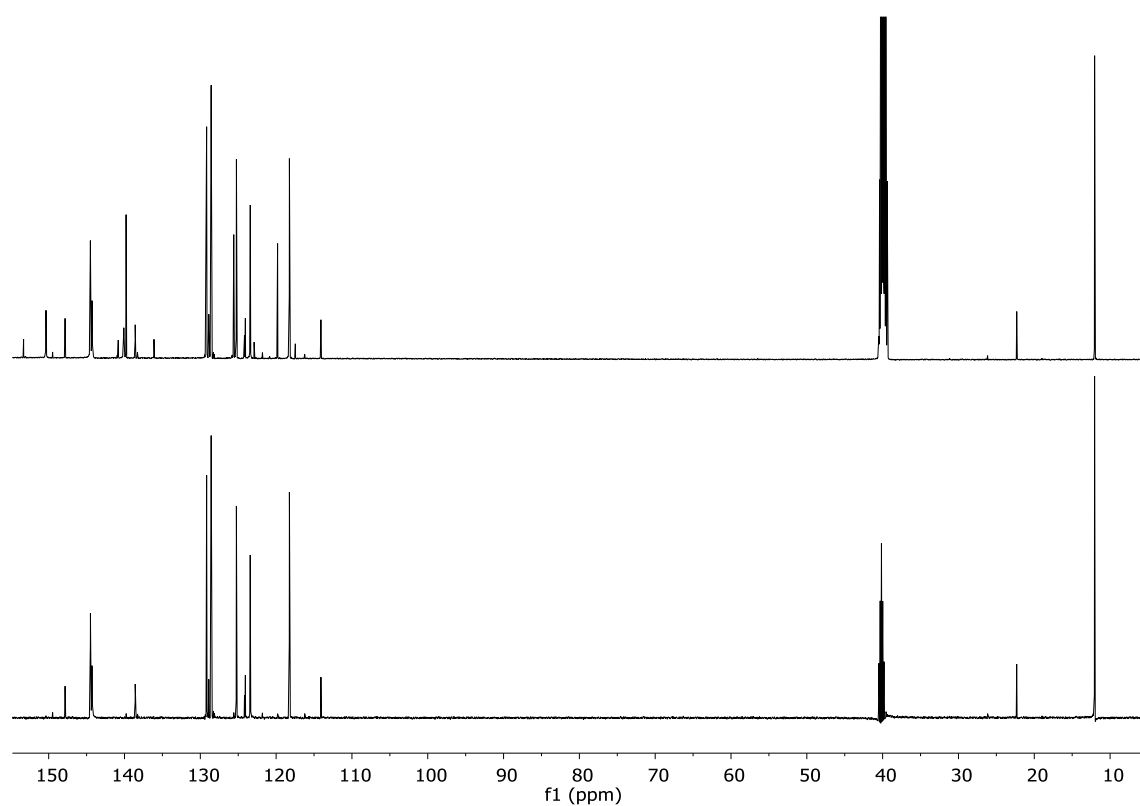


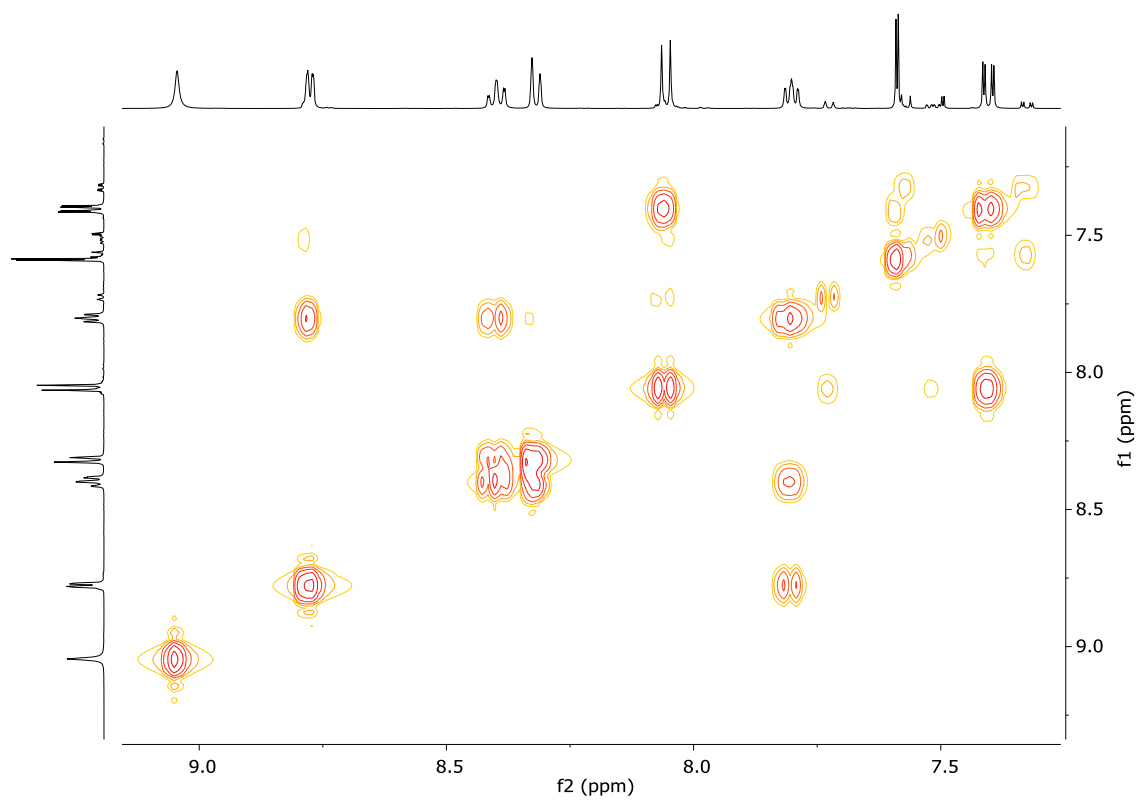
Espectro HSQC (125 y 500 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) de **b**.



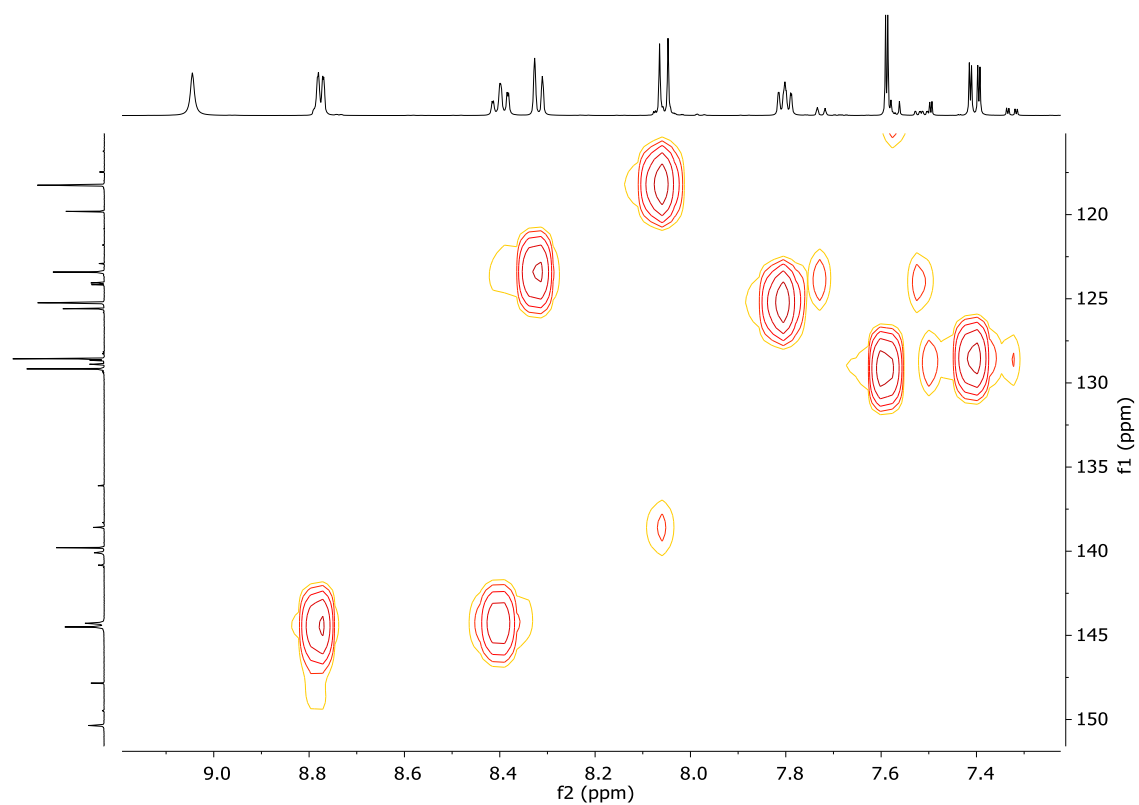
Espectro HMBC (125 y 500 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) de **b**.

1.3. Ligando c

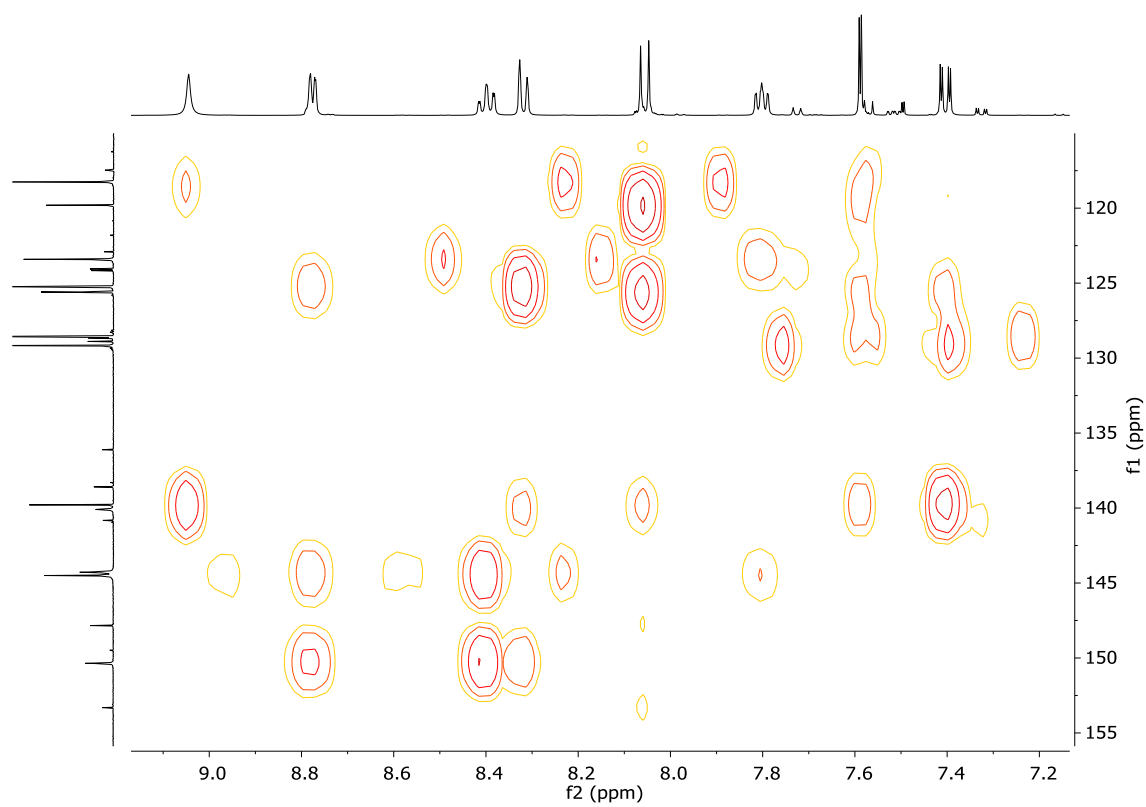
Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) de **c**.Espectro de RMN de ^{13}C y DEPT (125 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) de **c**.



Espectro COSY (500 MHz, (CD₃)₂SO) de **c**.

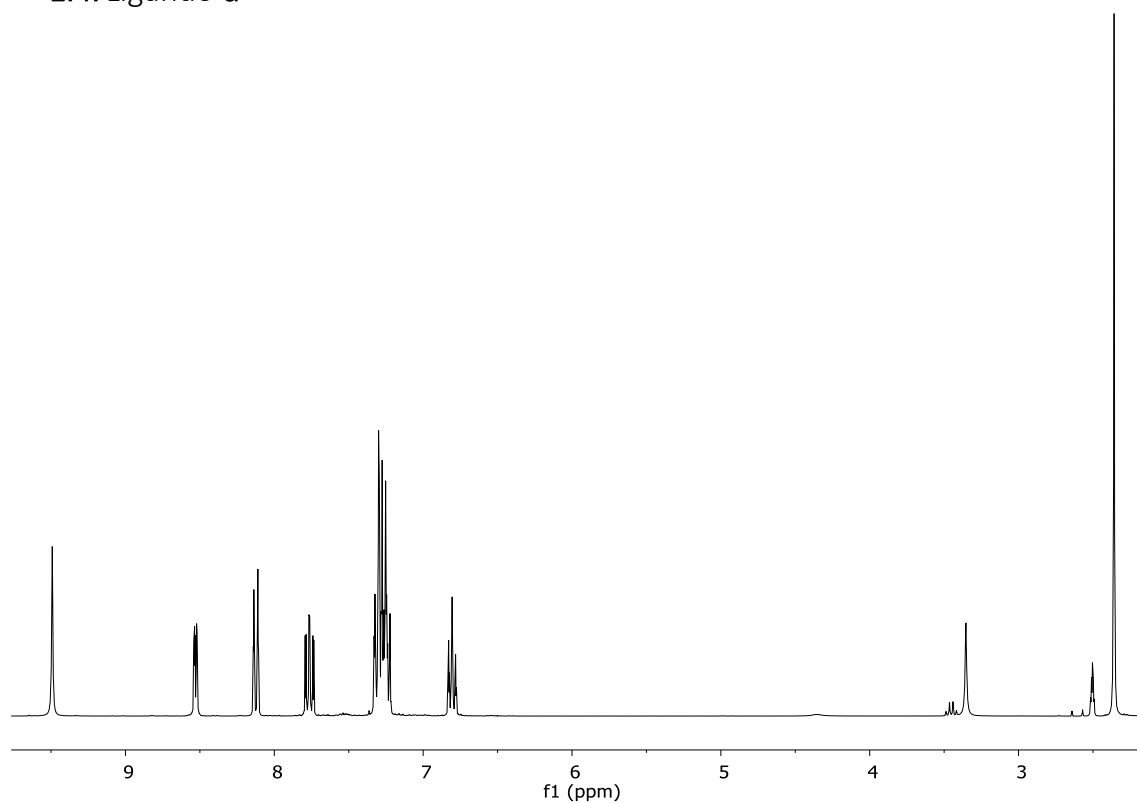


Espectro HSQC (125 y 500 MHz, (CD₃)₂SO) de **c**.

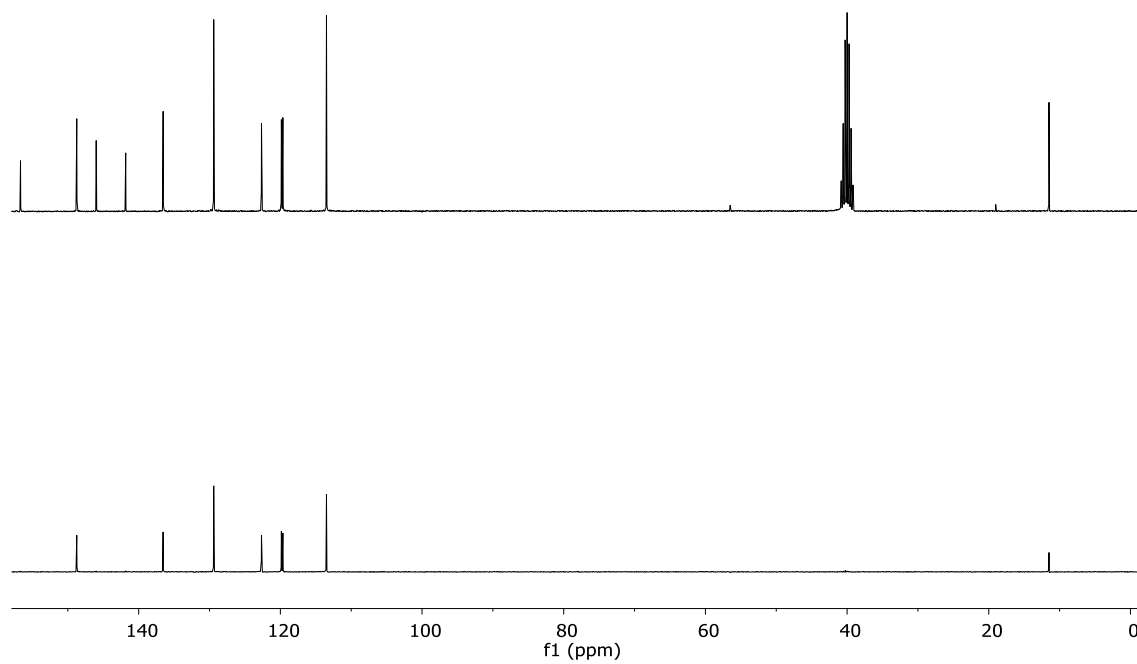


Espectro HMBC (125 y 500 MHz, (CD₃)₂SO) de **c**

1.4. Ligando d

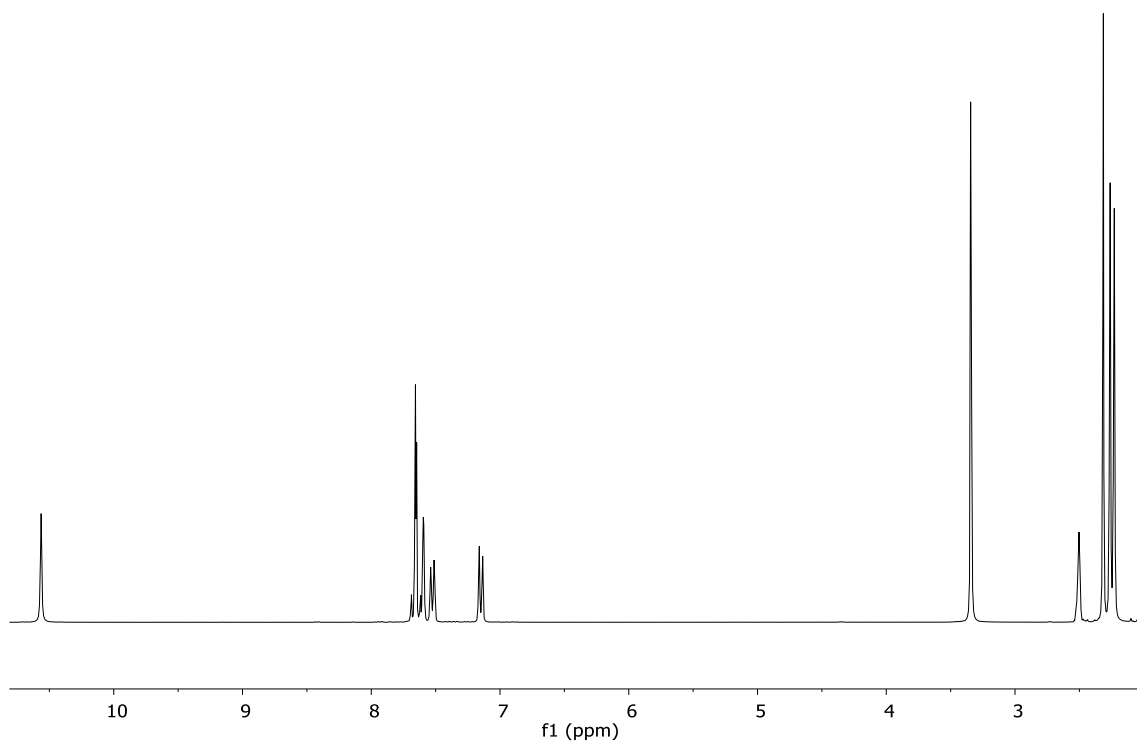
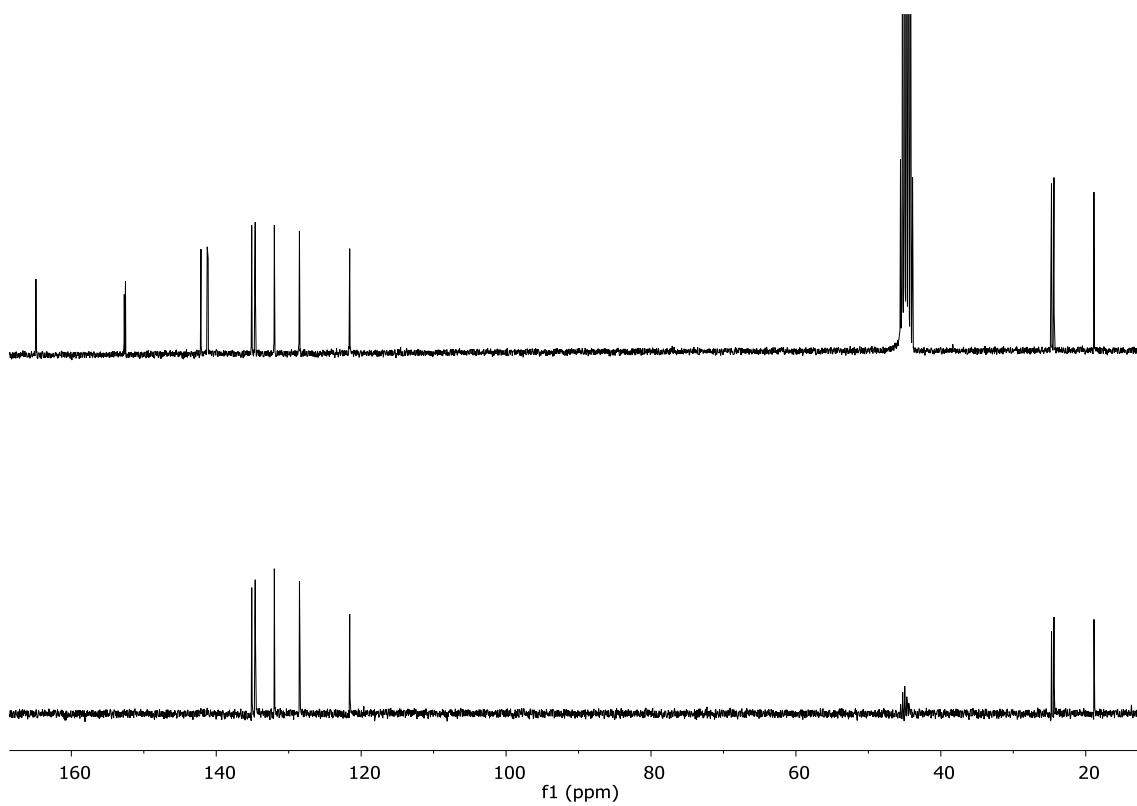


Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) de **d**.

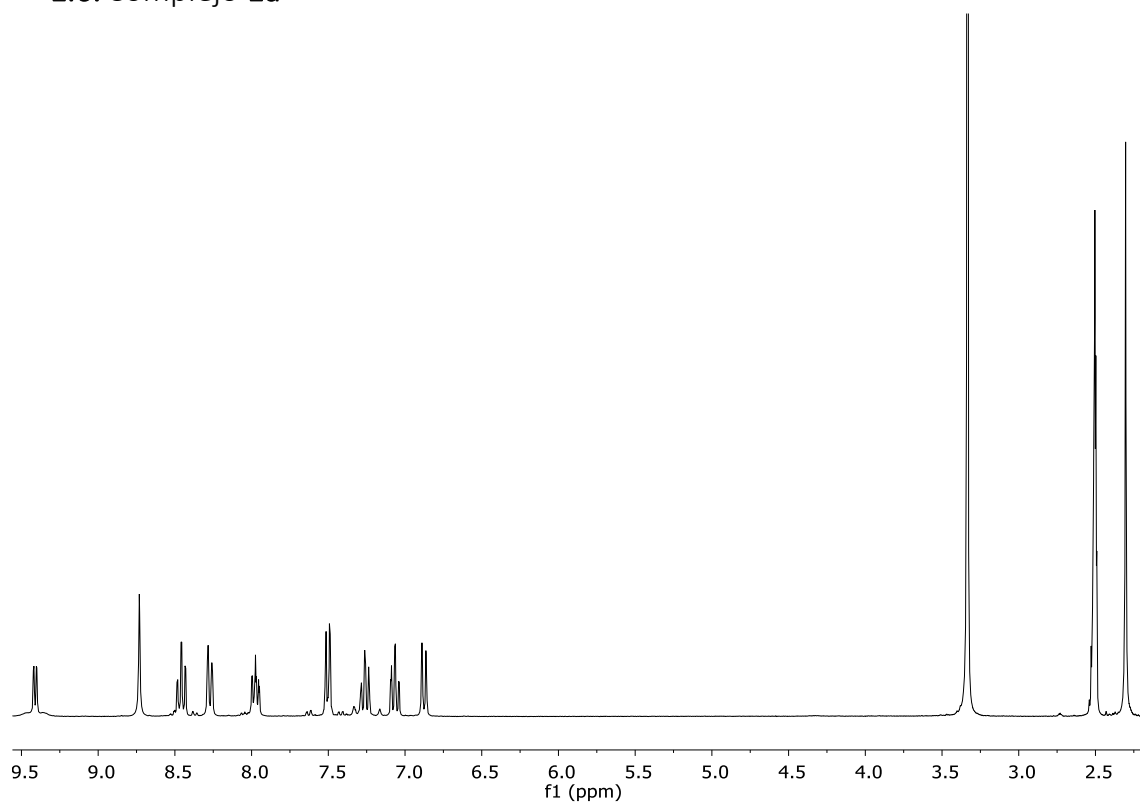


Espectro de RMN de ^{13}C y DEPT (125 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) de **d**.

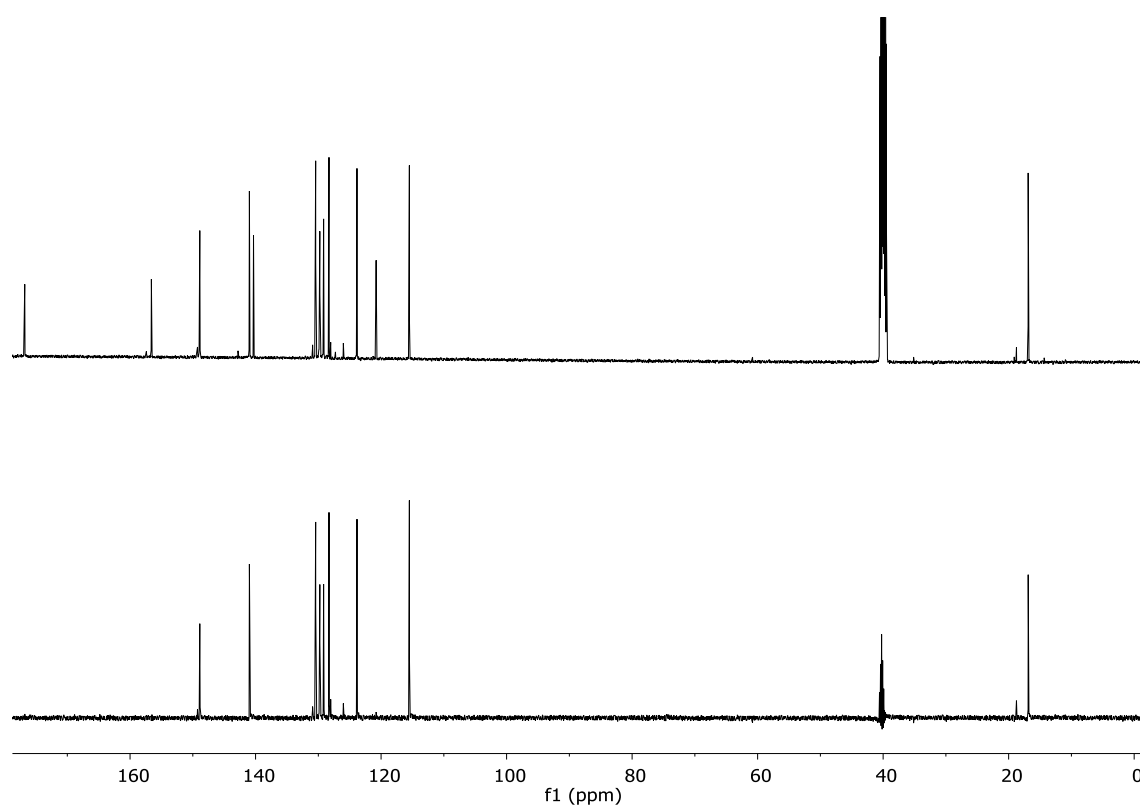
1.5. Ligando e

Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) de e.Espectro de RMN de ^{13}C y DEPT (75 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) de e.

1.6. Complejo 1a

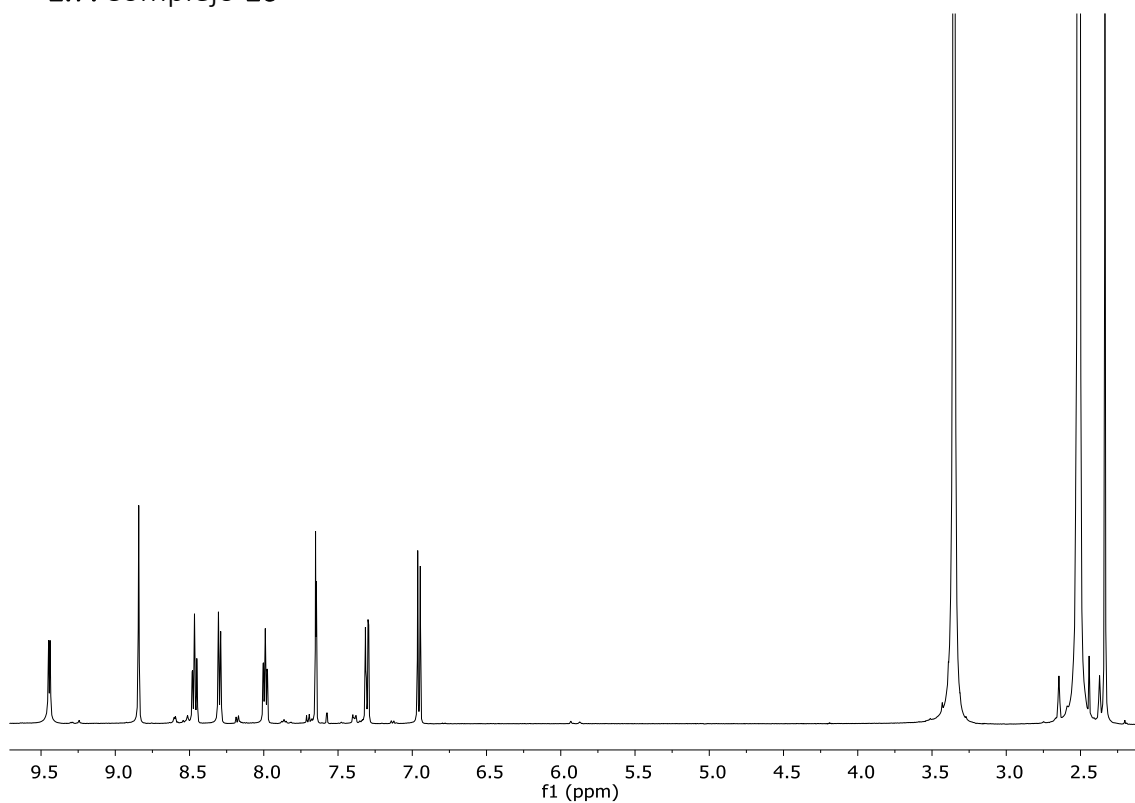
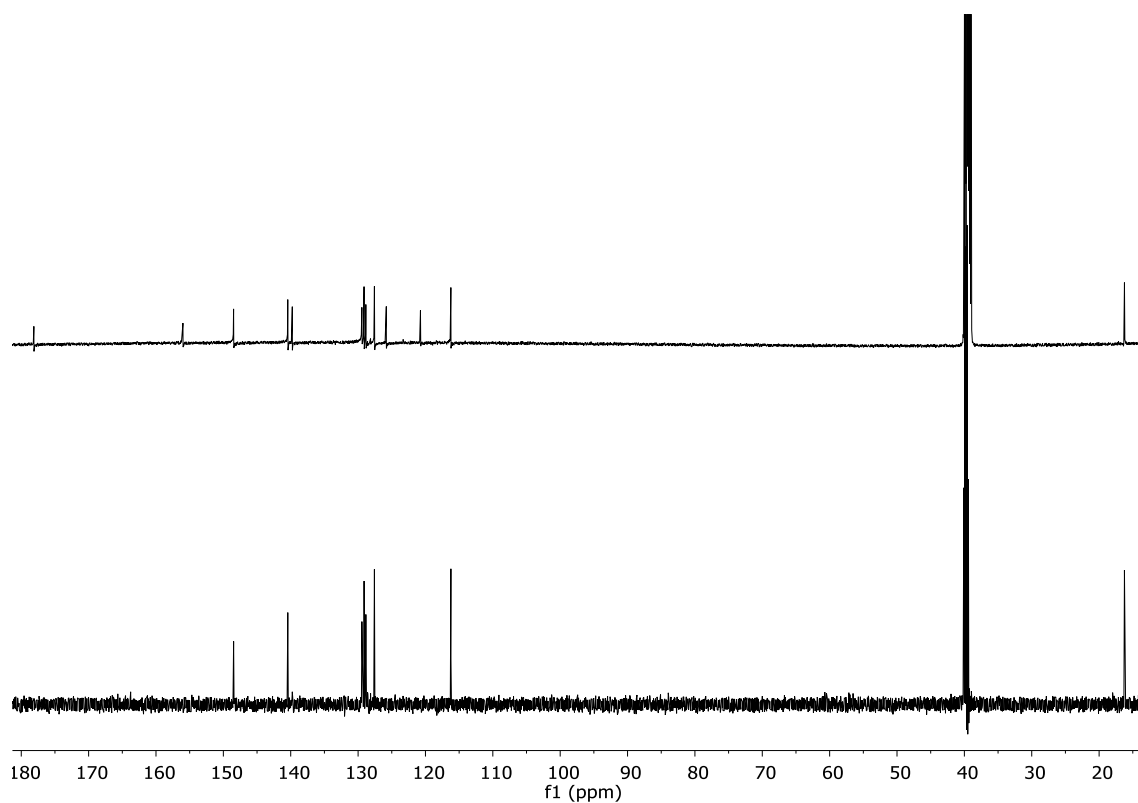


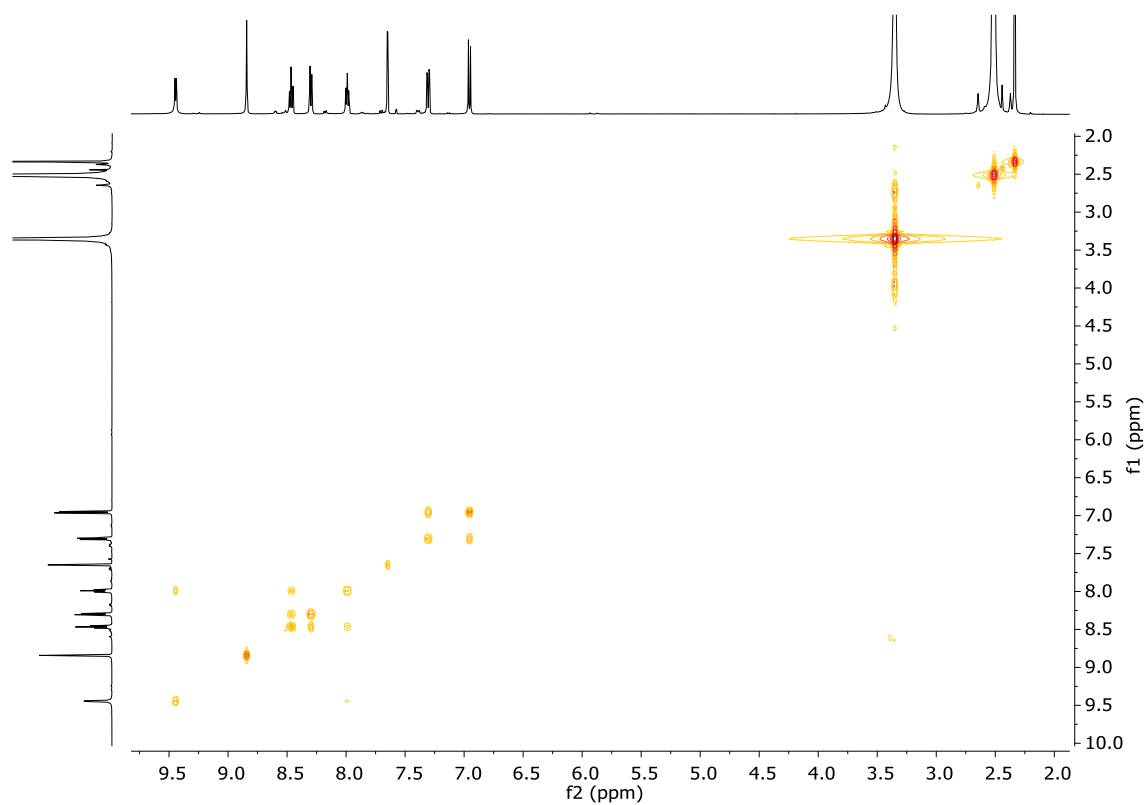
Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO) de **1a**.



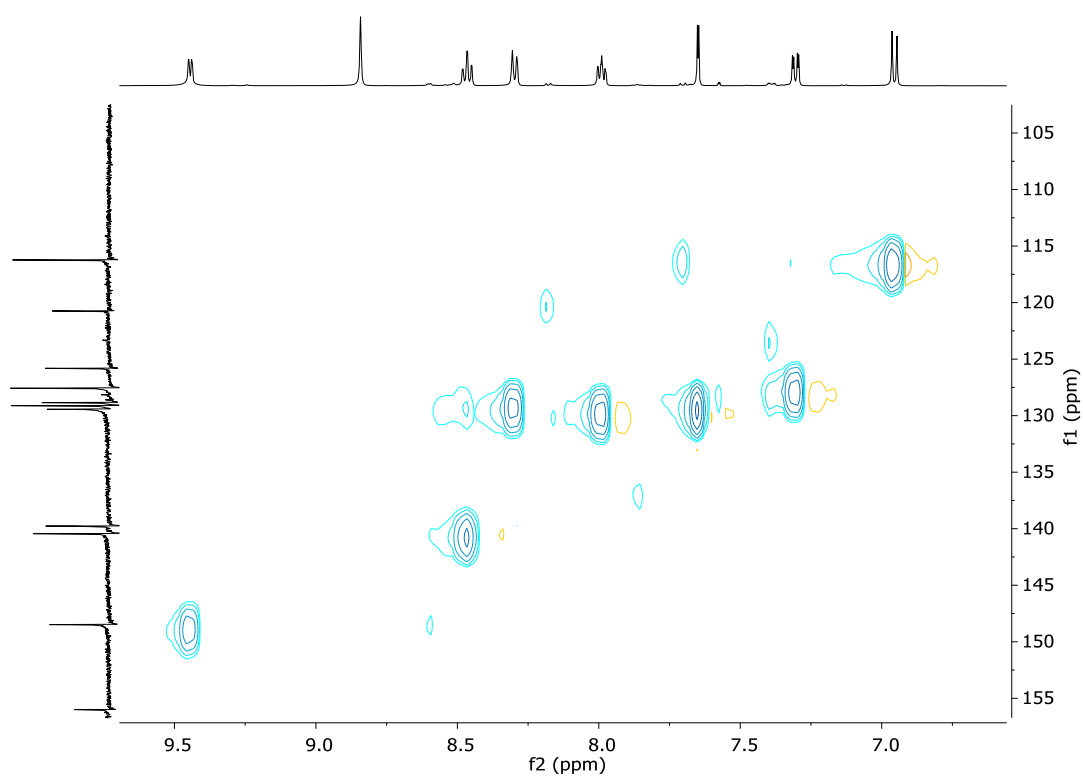
Espectro de RMN de ¹³C y DEPT (75 MHz, (CD₃)₂SO) de **1a**.

1.7. Complejo 1c

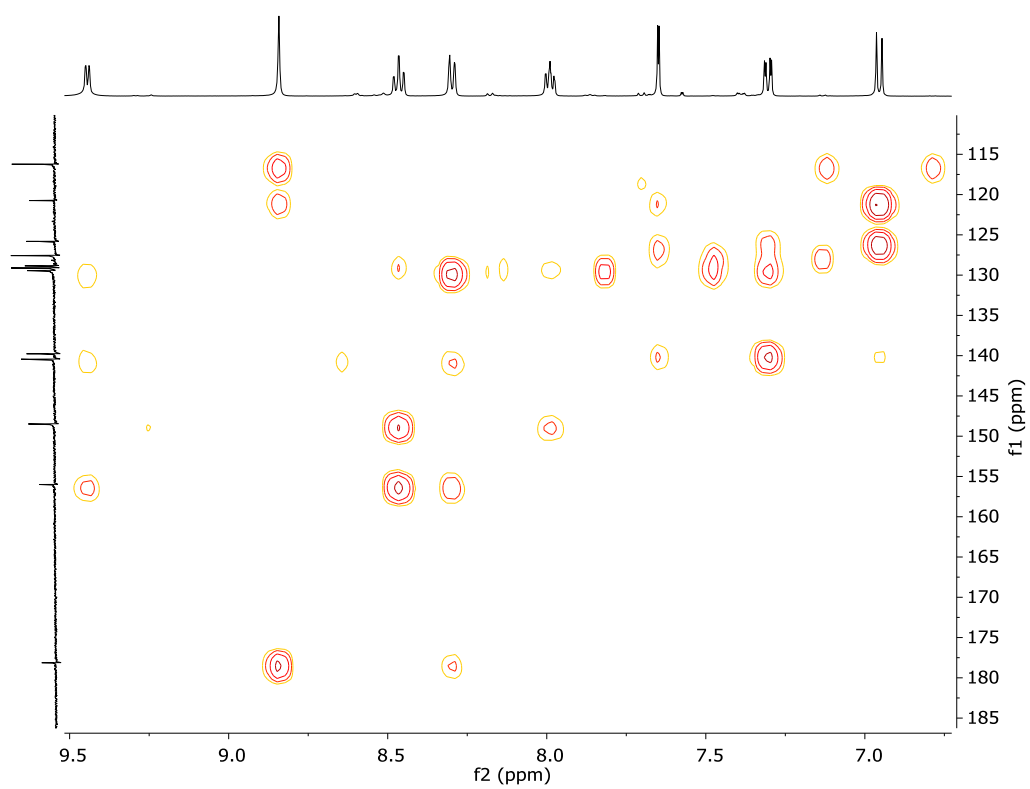
Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) de **1c**.Espectro de RMN de ^{13}C y DEPT (125 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) de **1c**.



Espectro COSY (500 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) de **1c**.

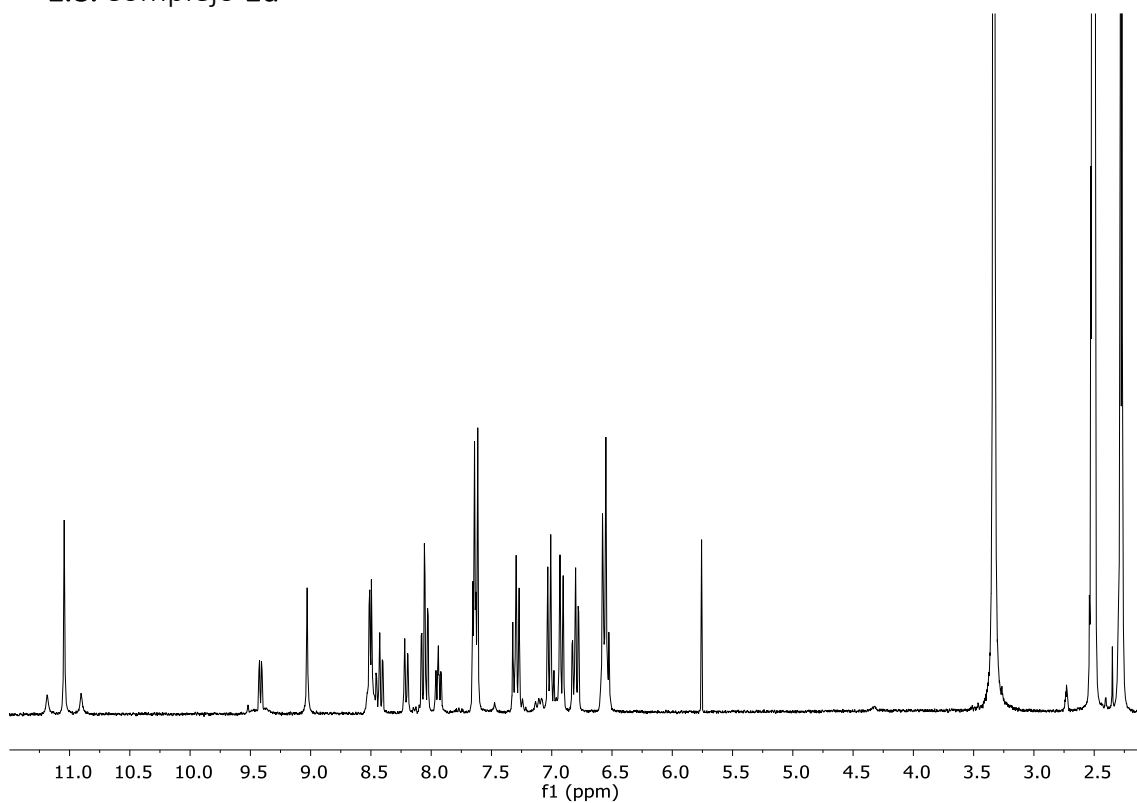


Espectro HSQC (125 y 500 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) de **1c**.

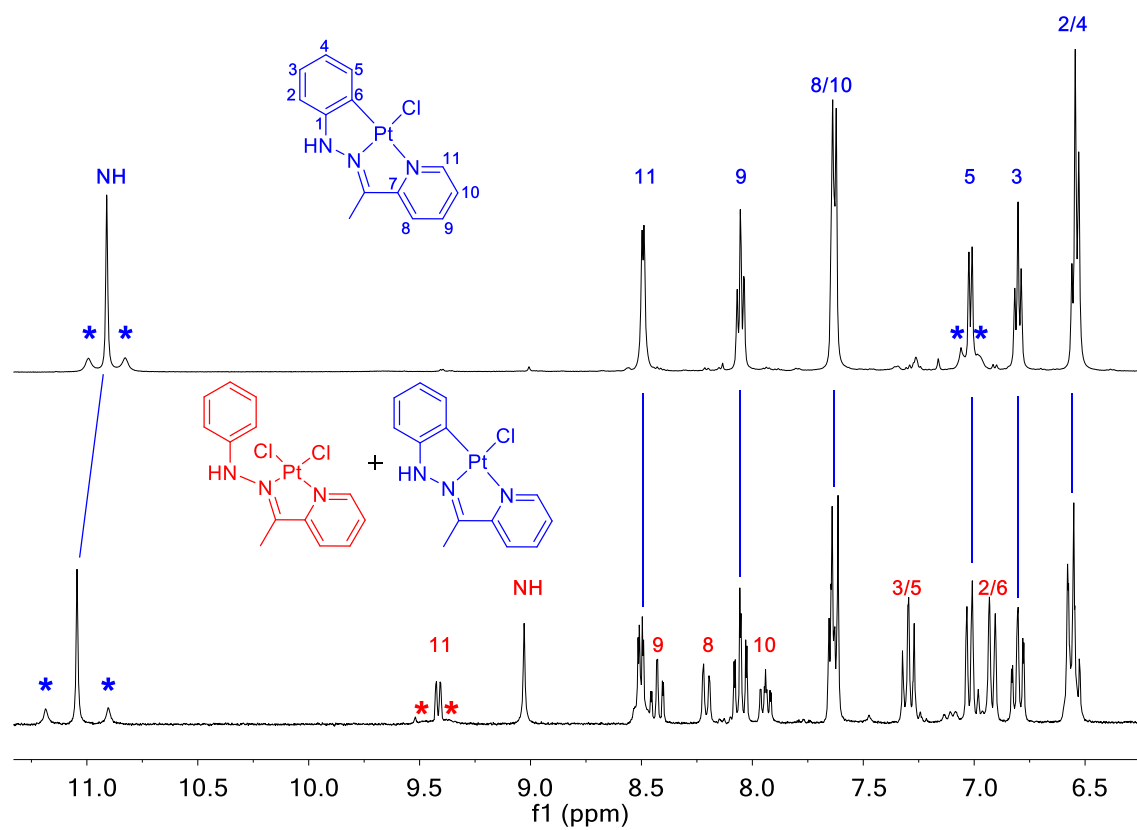


Espectro HMBC (125 y 500 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) de **1c**

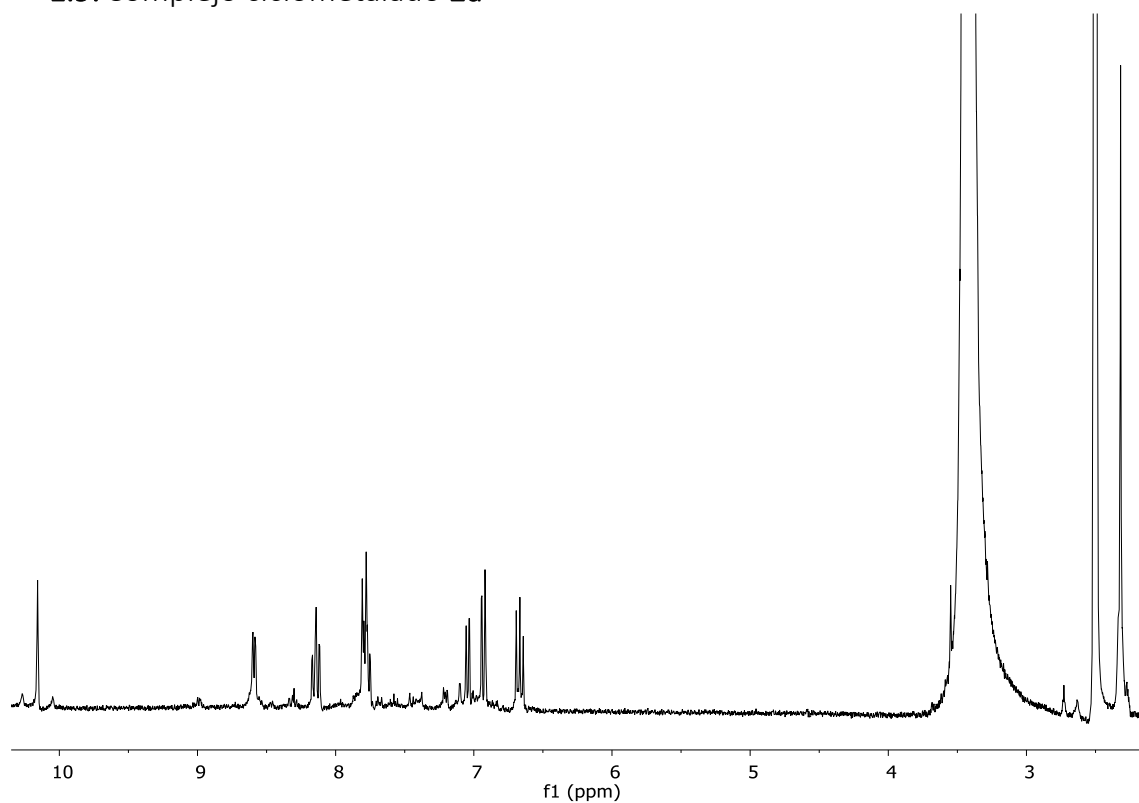
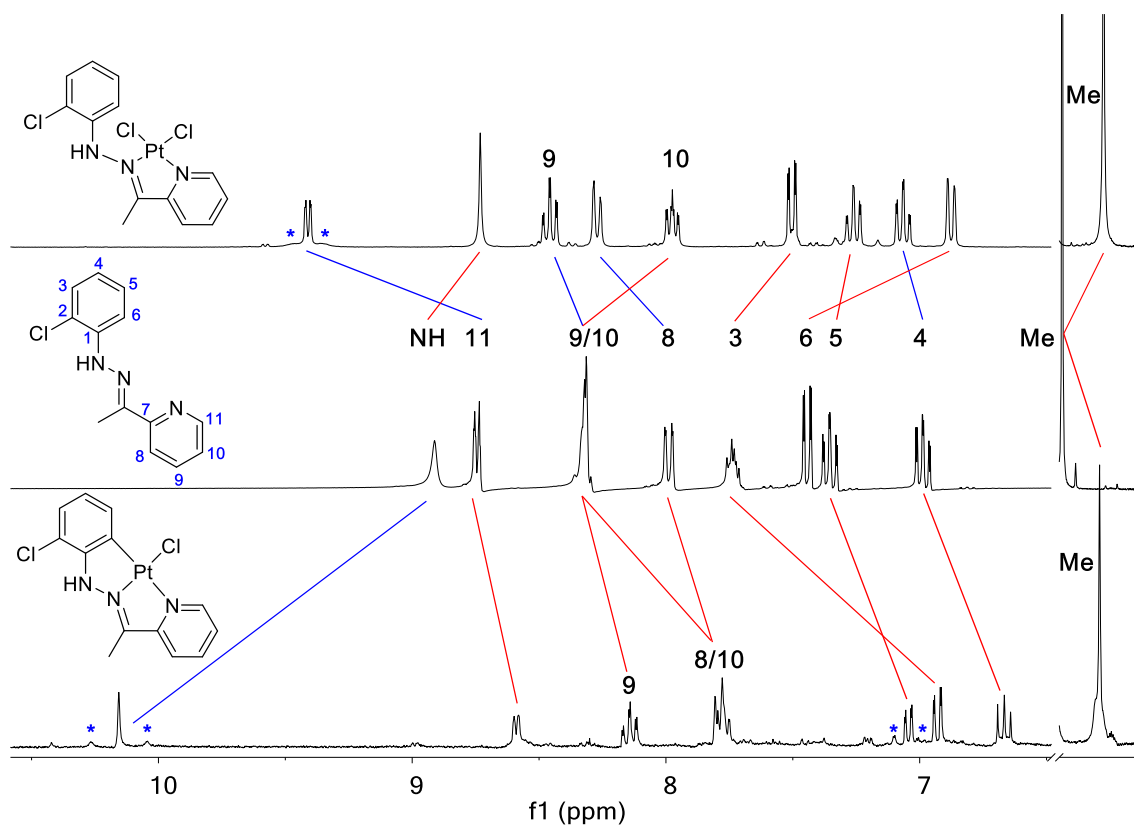
1.8. Complejo 1d

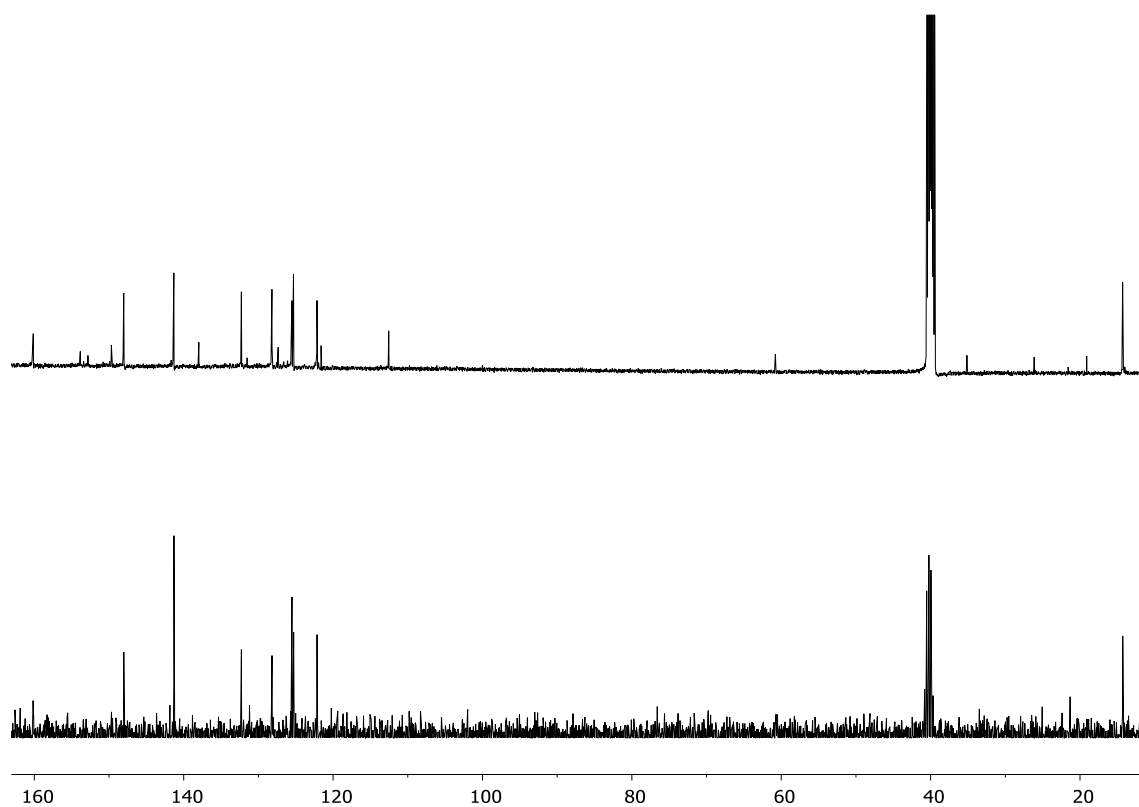


Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) de **1d**.

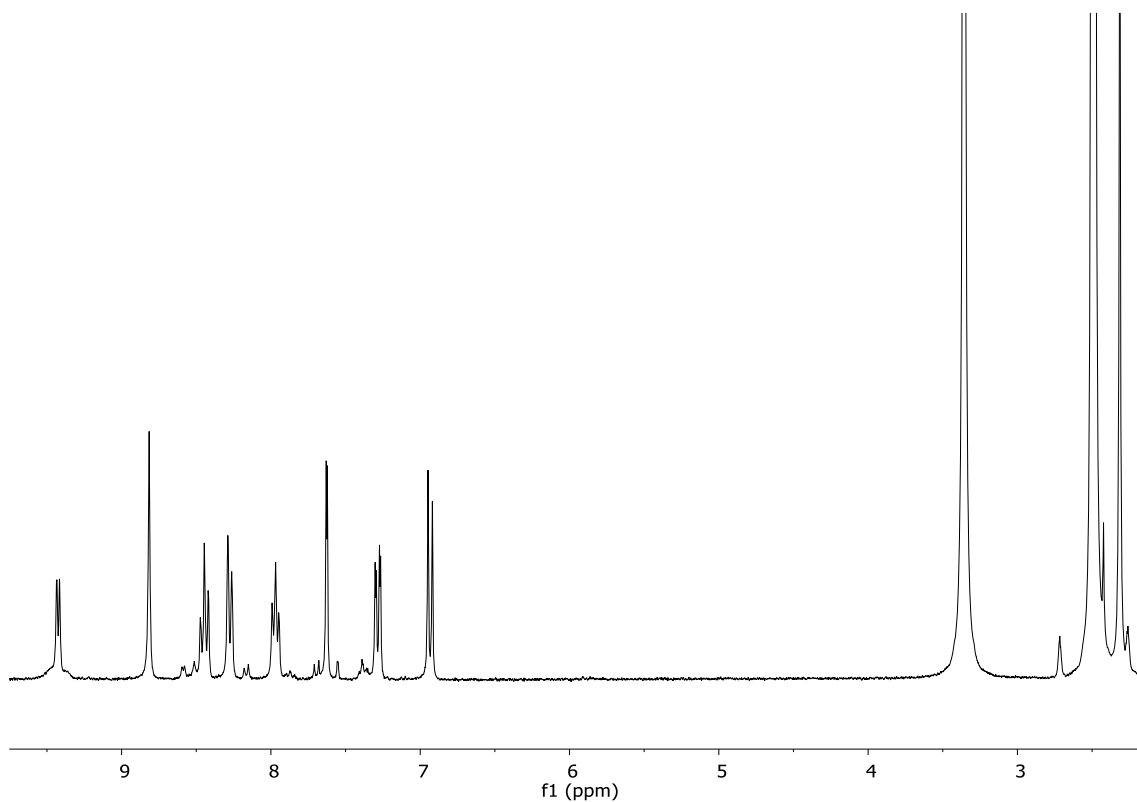
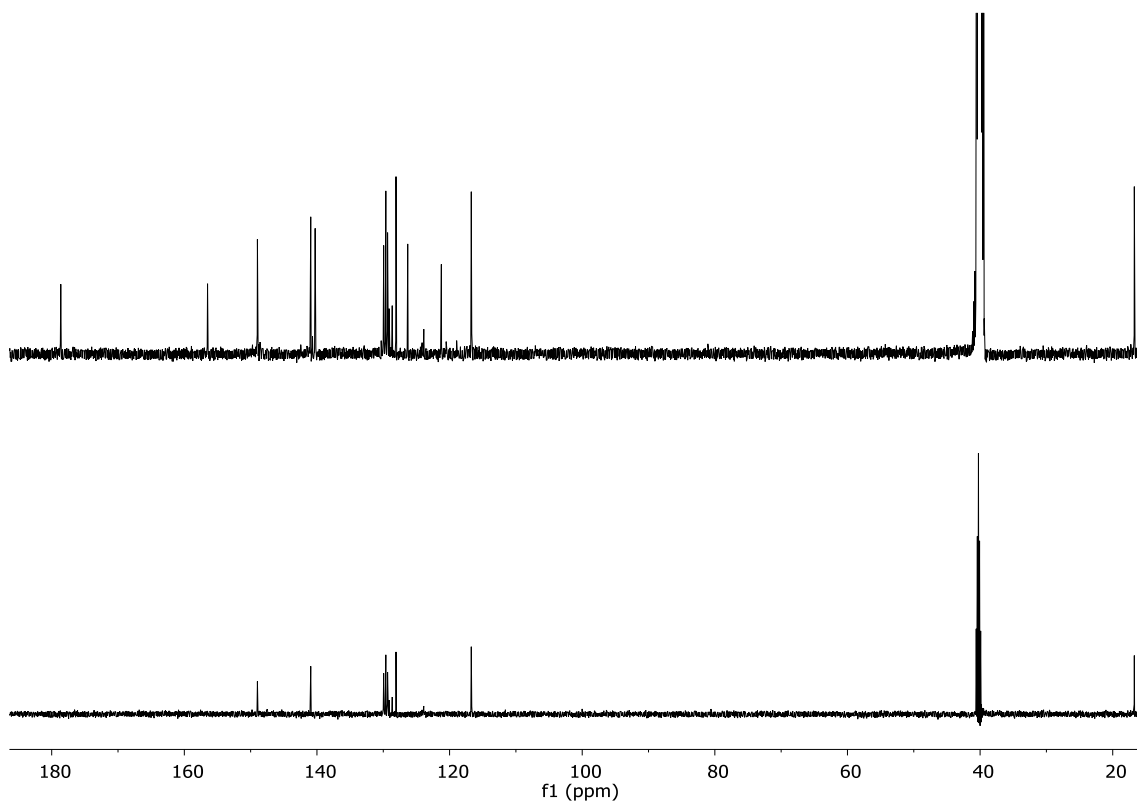


Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) de **2d** y de la mezcla de **2d** y **1d**.

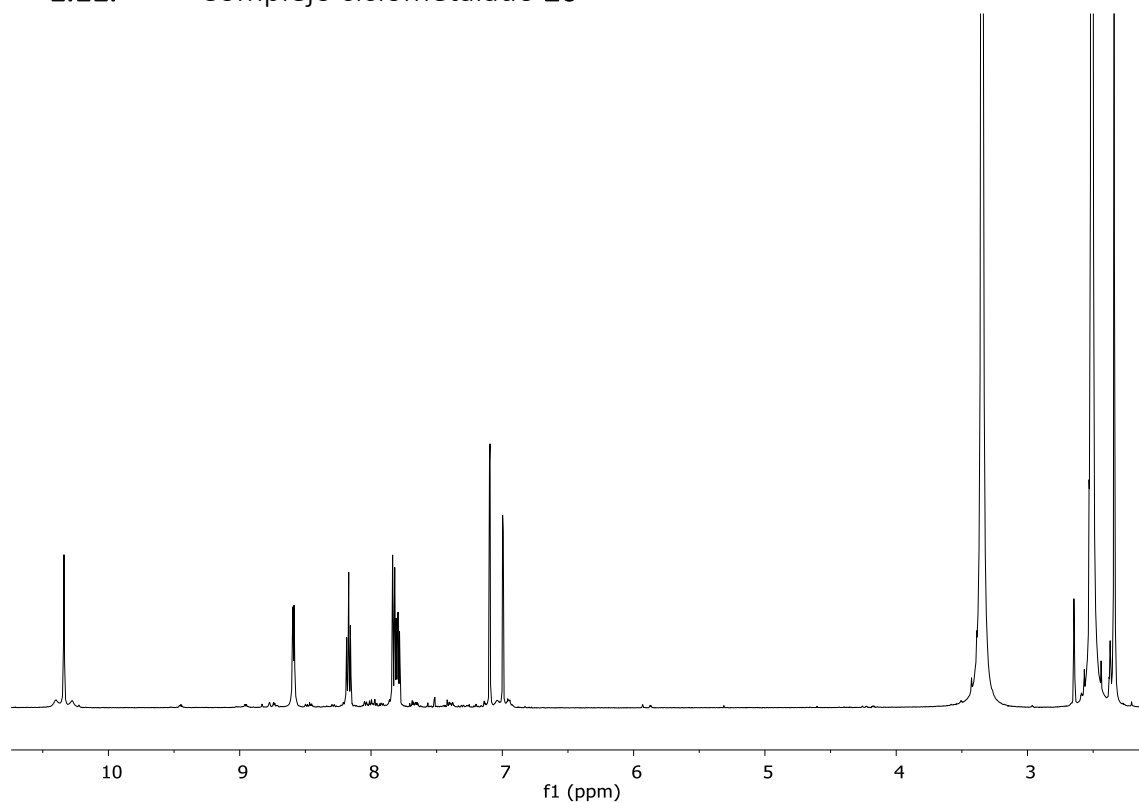
1.9. Complejo ciclometalado **2a**Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) de **2a**.Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) de **1a**, **a** y **2a**. En azul se indican las señales que se desplazan hacia campo bajo y en rojo hacia campo alto con respecto al ligando.



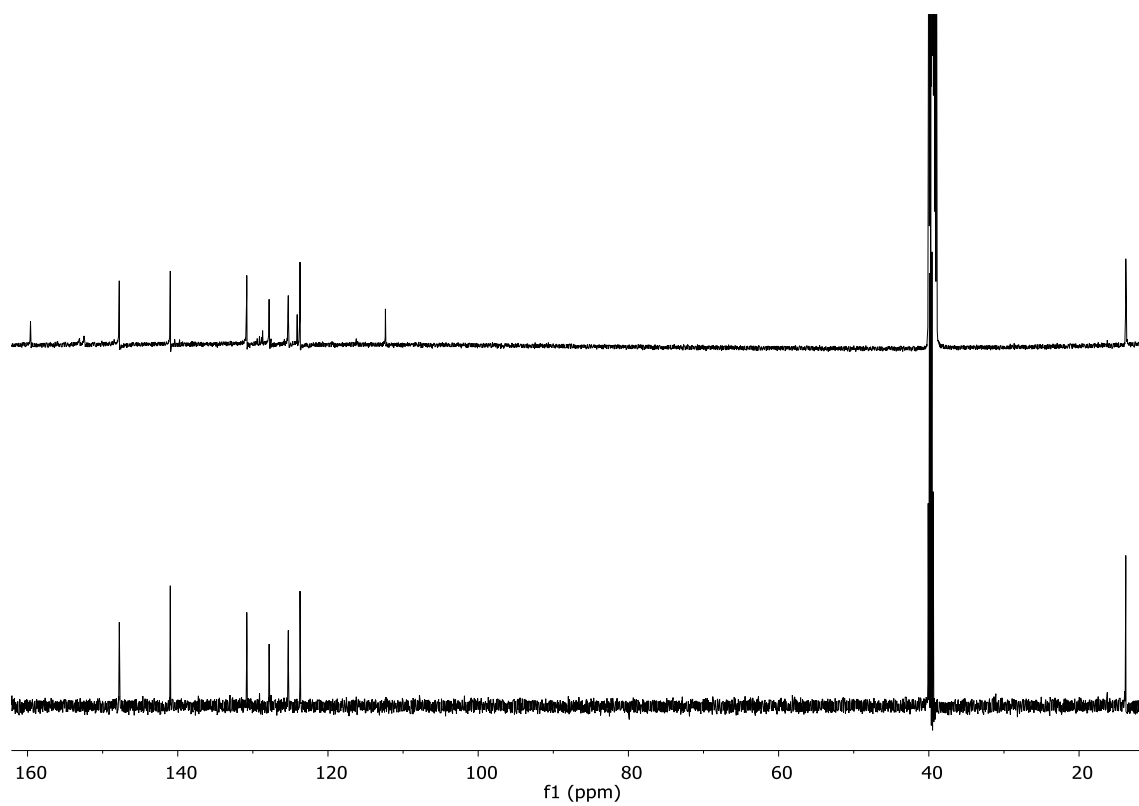
Espectro de RMN de ^{13}C y DEPT (75 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) de **2a**.

1.10. Complejo ciclometalado **2b**Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) de **2b**.Espectro de RMN de ^{13}C (500 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) de **2b**.

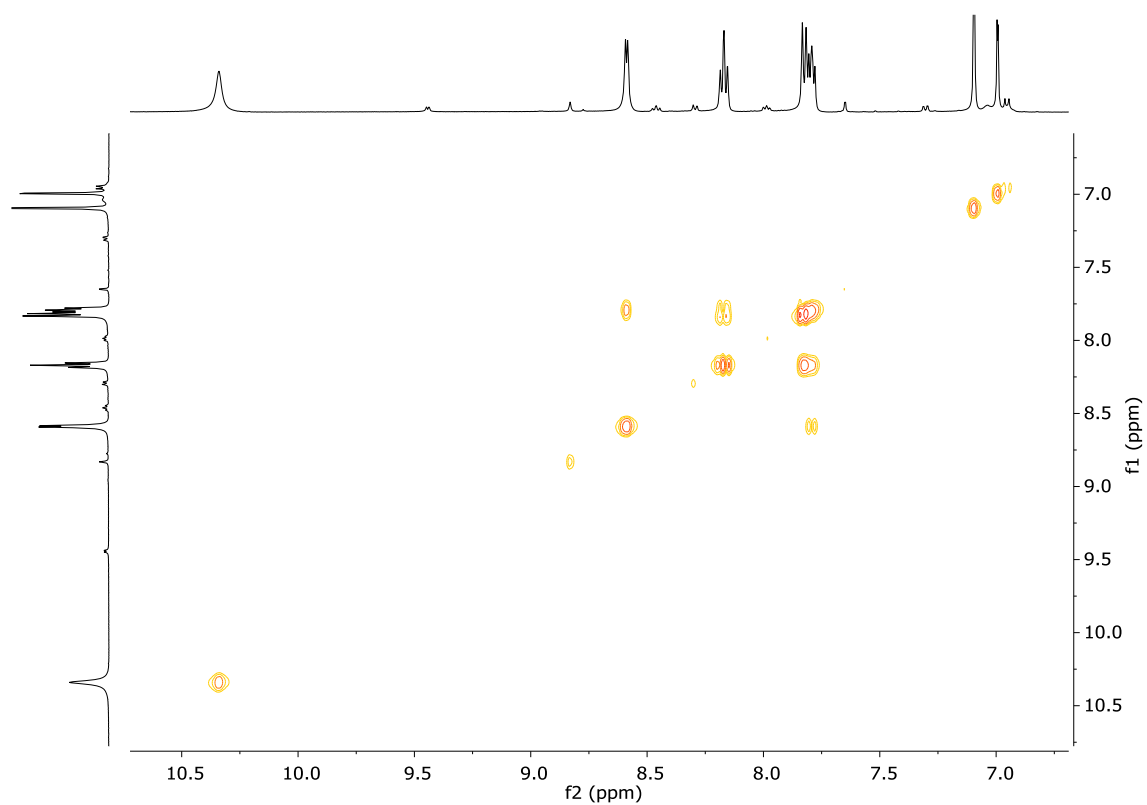
1.11. Complejo ciclometalado **2c**



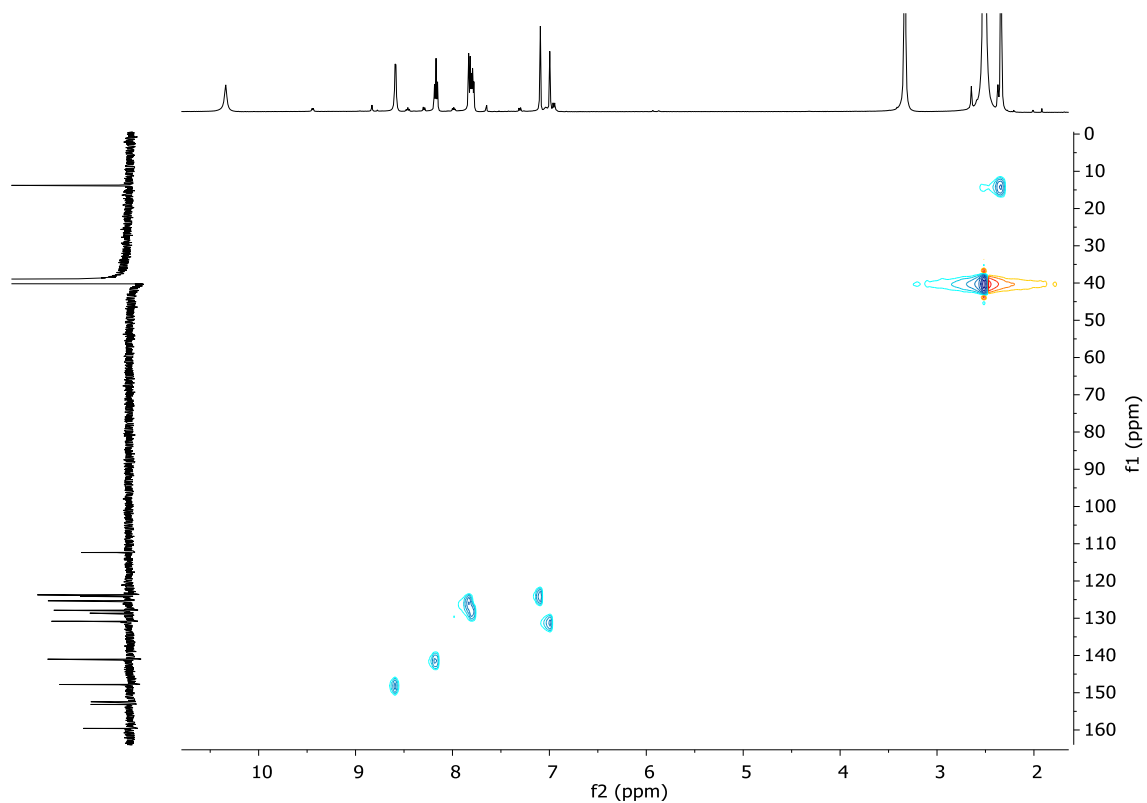
Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) de **2c**.



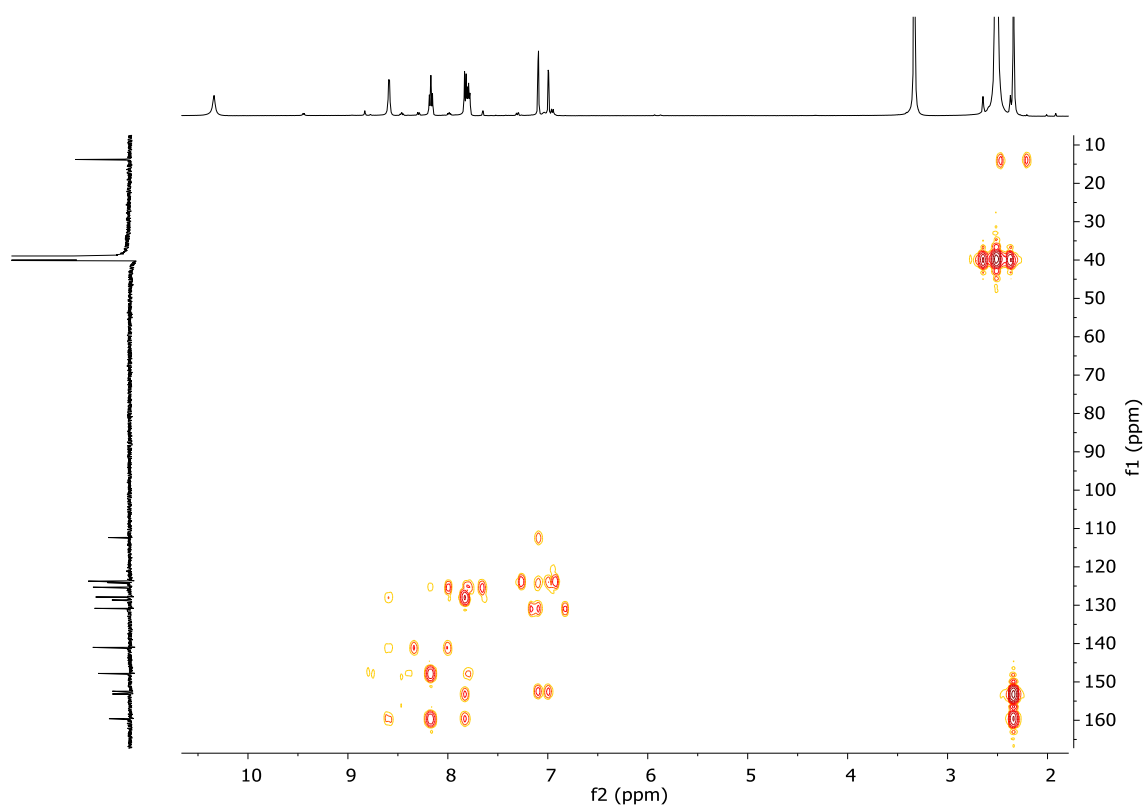
Espectro de RMN de ^{13}C (500 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) de **2c**.



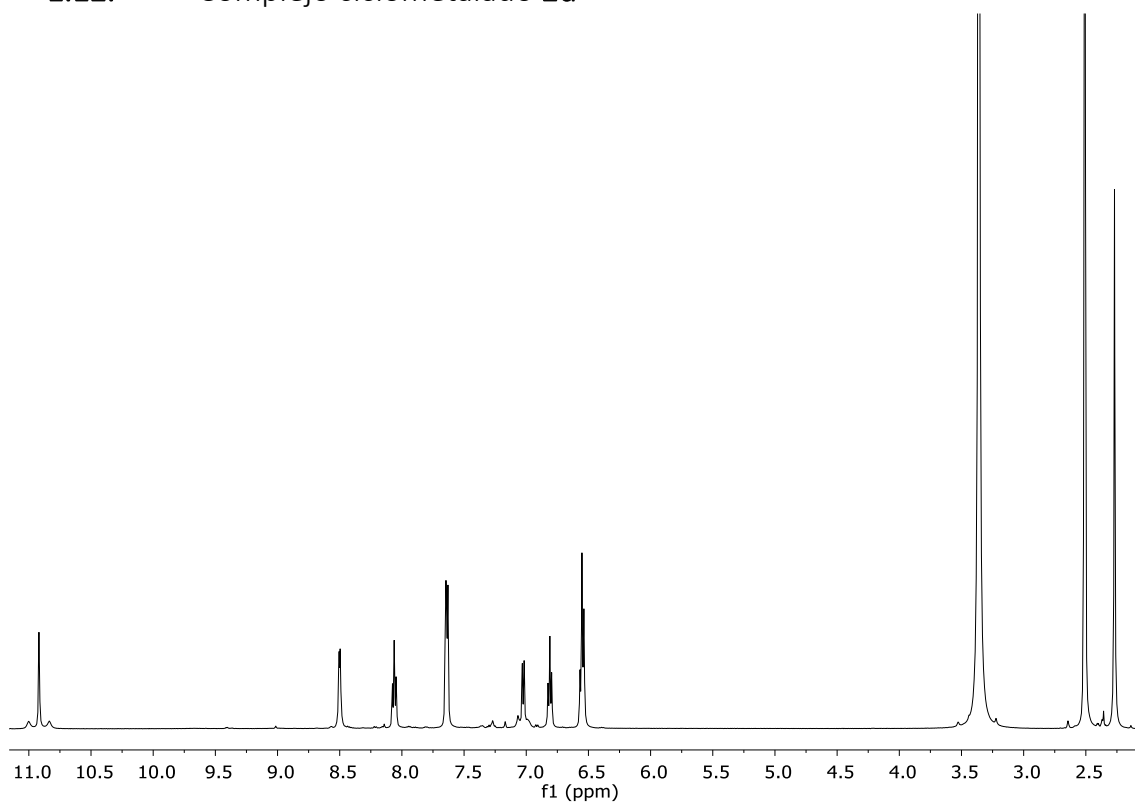
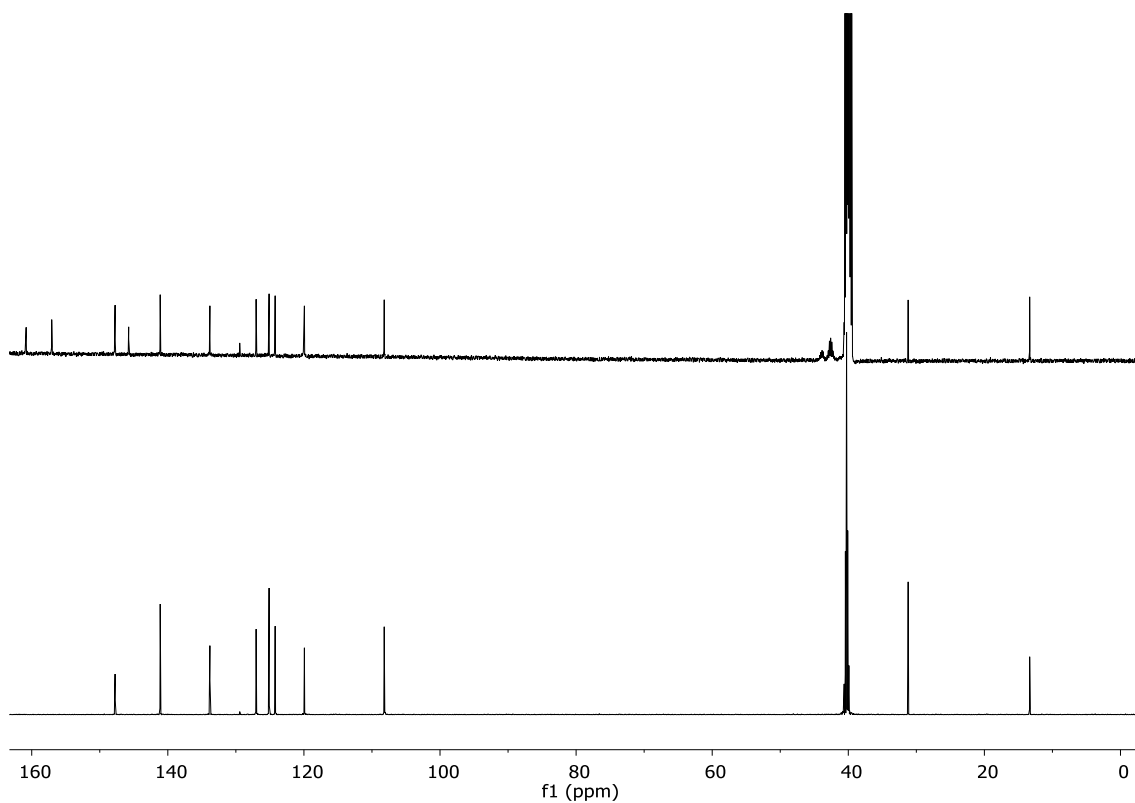
Espectro COSY (500 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) de **2c**.

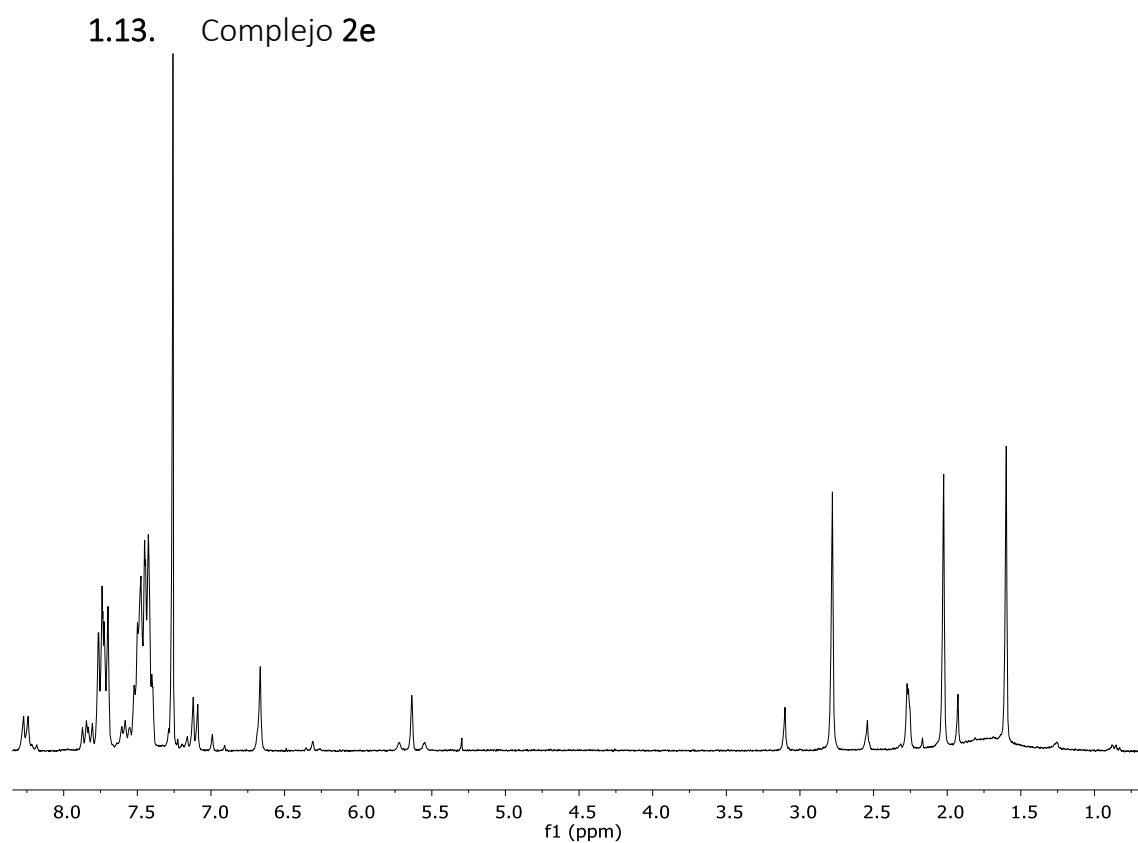


Espectro HSQC (500 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) de **2c**.

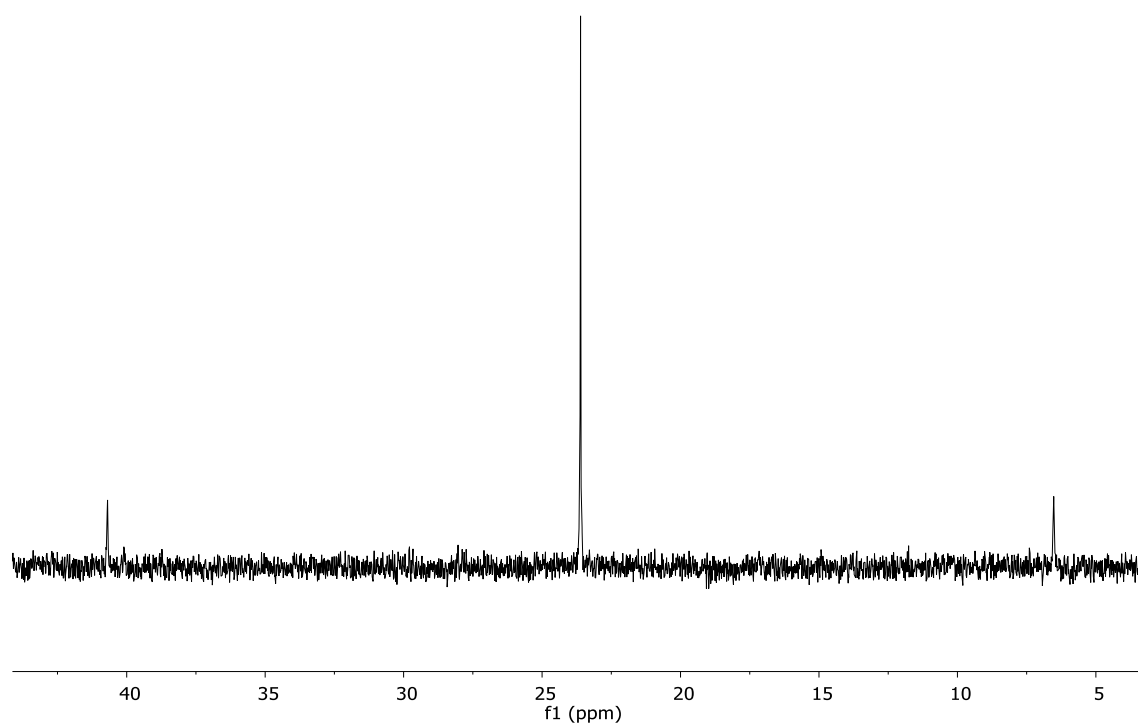


Espectro HMBC (500 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) de **2c**.

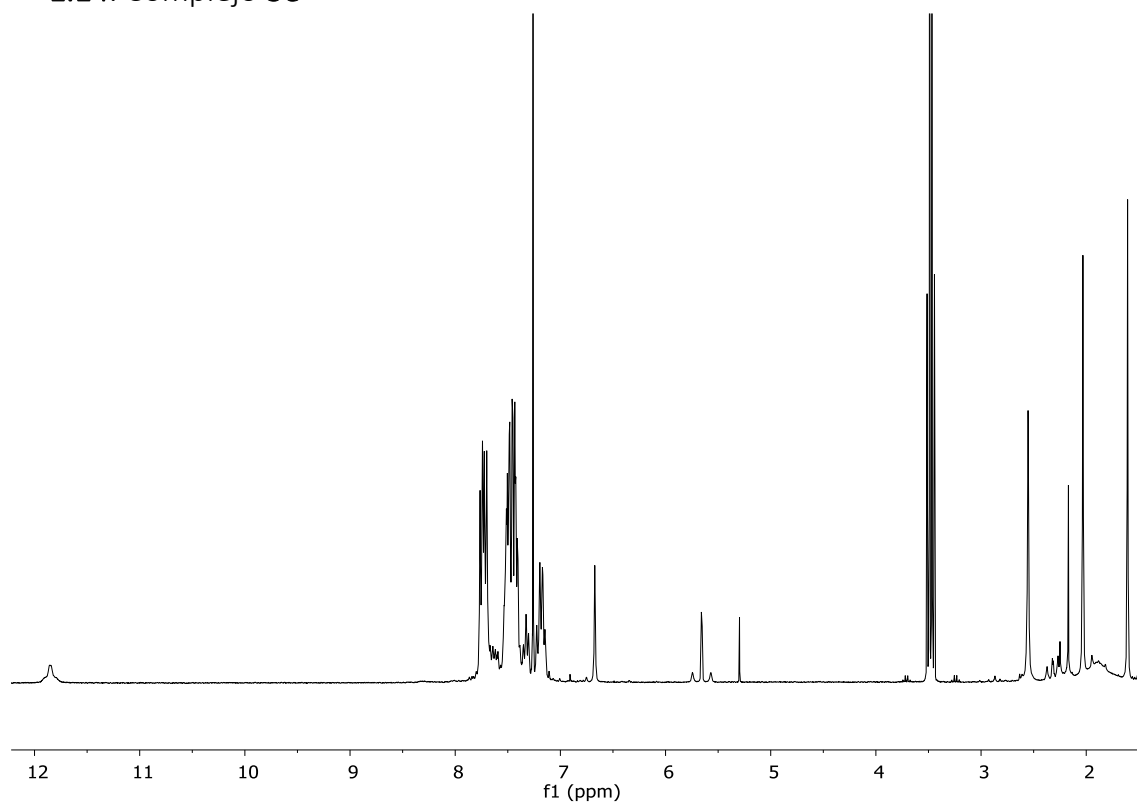
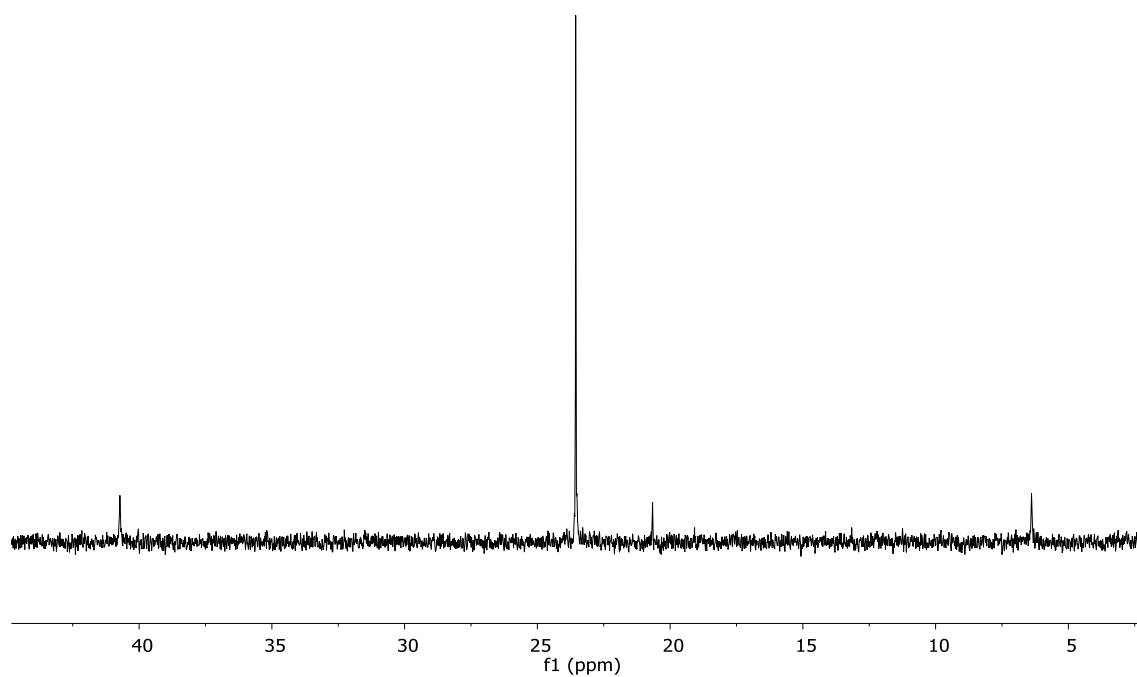
1.12. Complejo ciclometalado **2d**Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) de **2d**.Espectro de RMN de ^{13}C y DEPT (125 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) de **2d**.



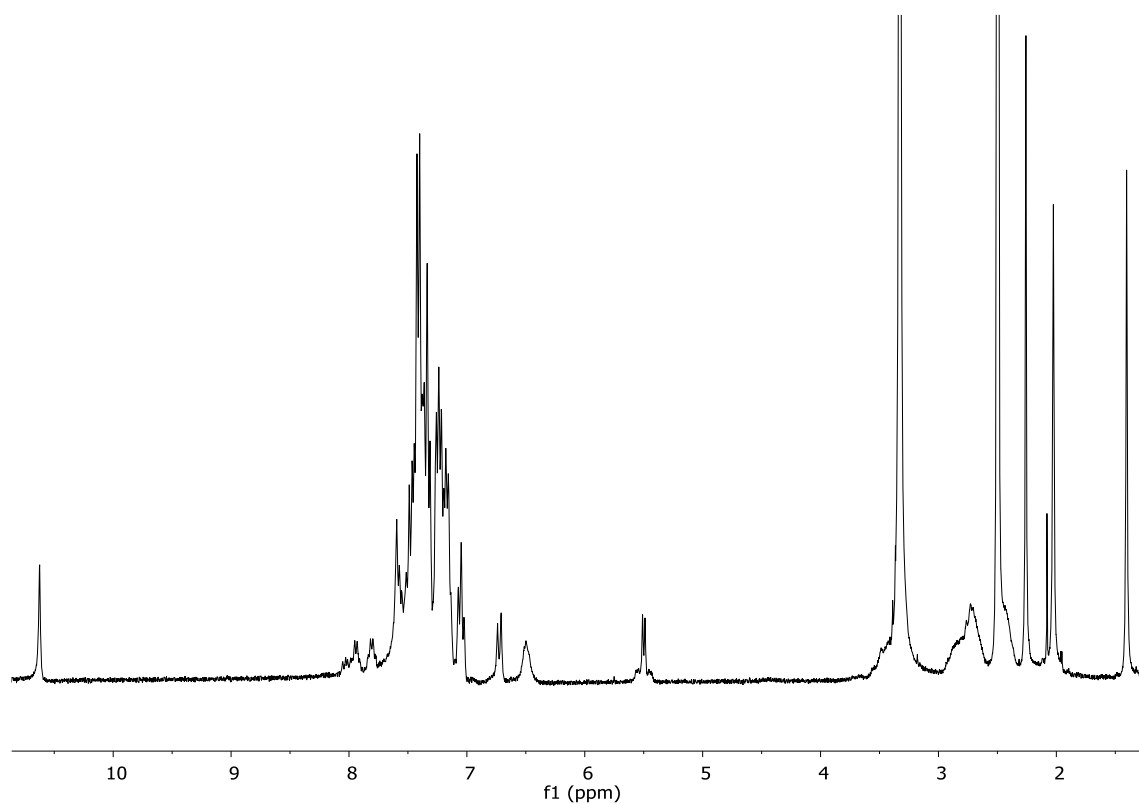
Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de **2e**.



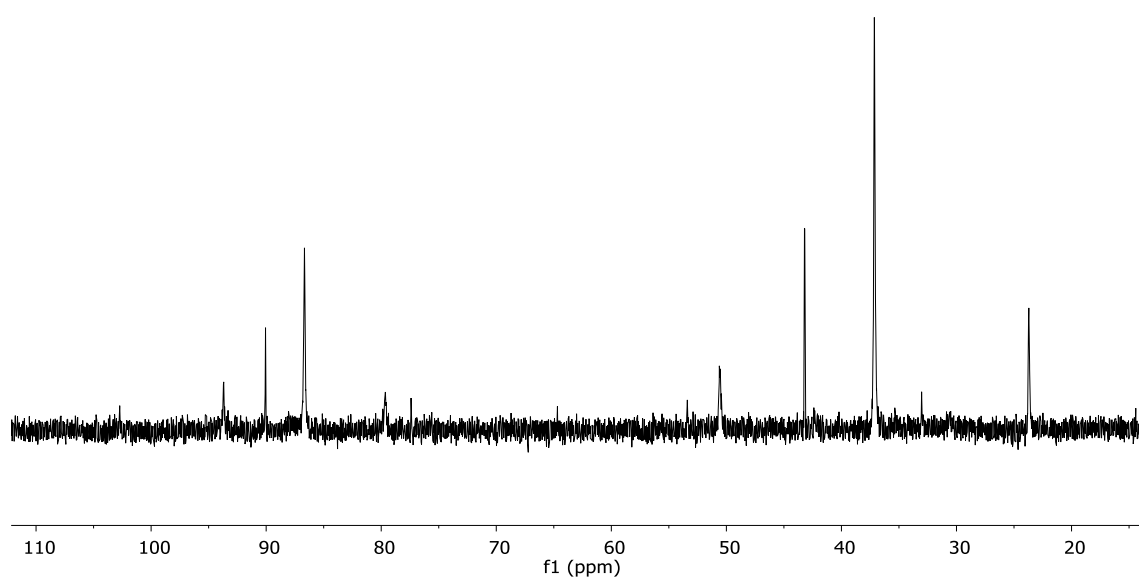
Espectro de RMN de ^{31}P (500 MHz, CDCl_3) de **2e**.

1.14. Complejo **3e**Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) de **3e**.Espectro de RMN de ^{31}P (500 MHz, CDCl_3) de **3e**.

1.15. Complejo 4e

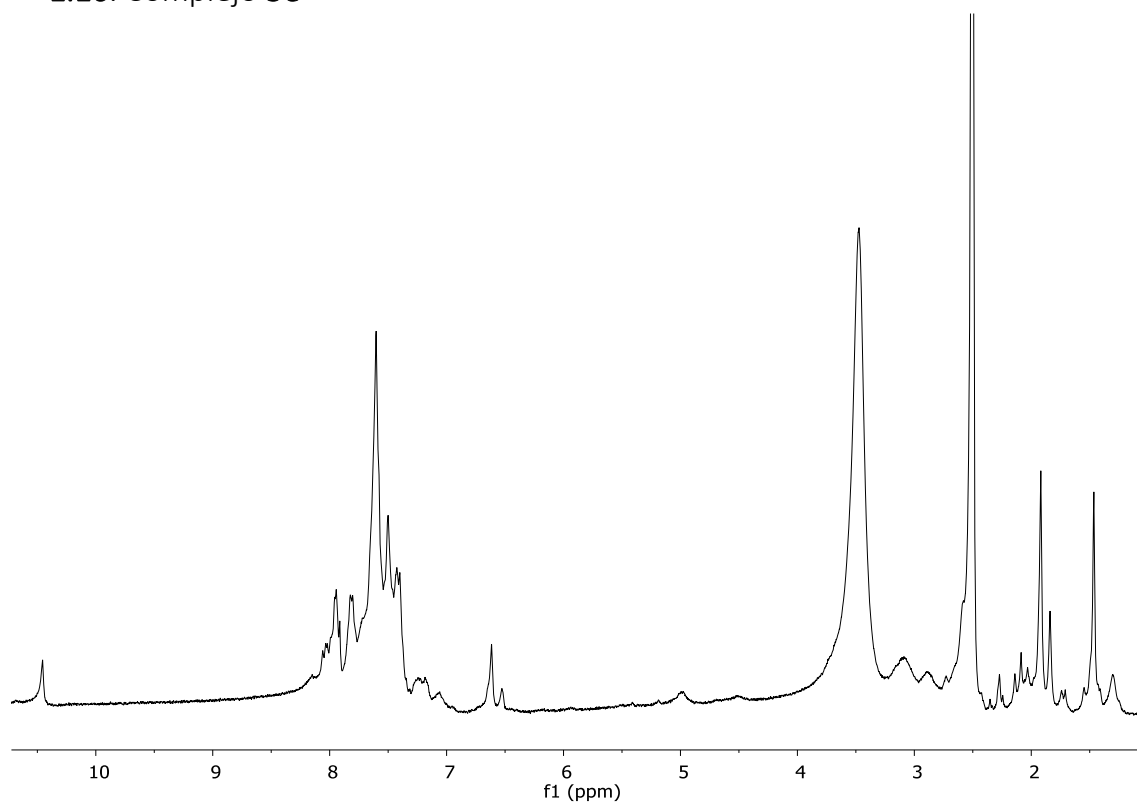
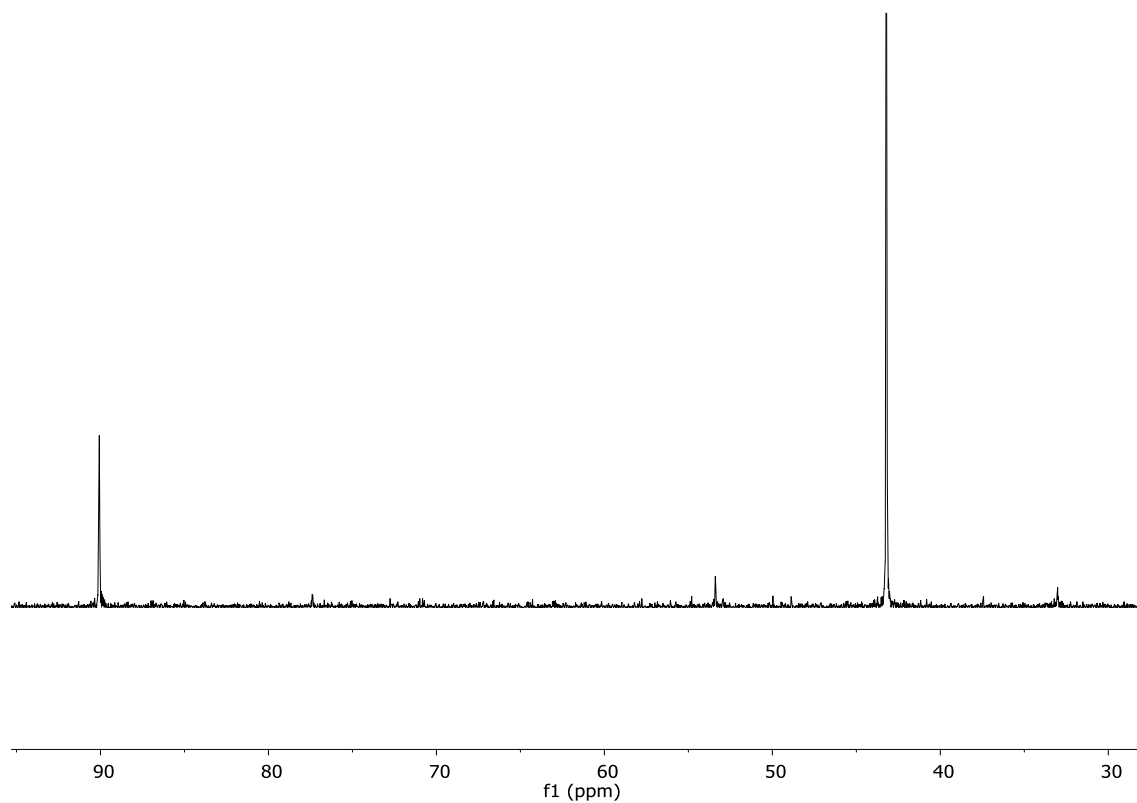


Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) de **4e**.



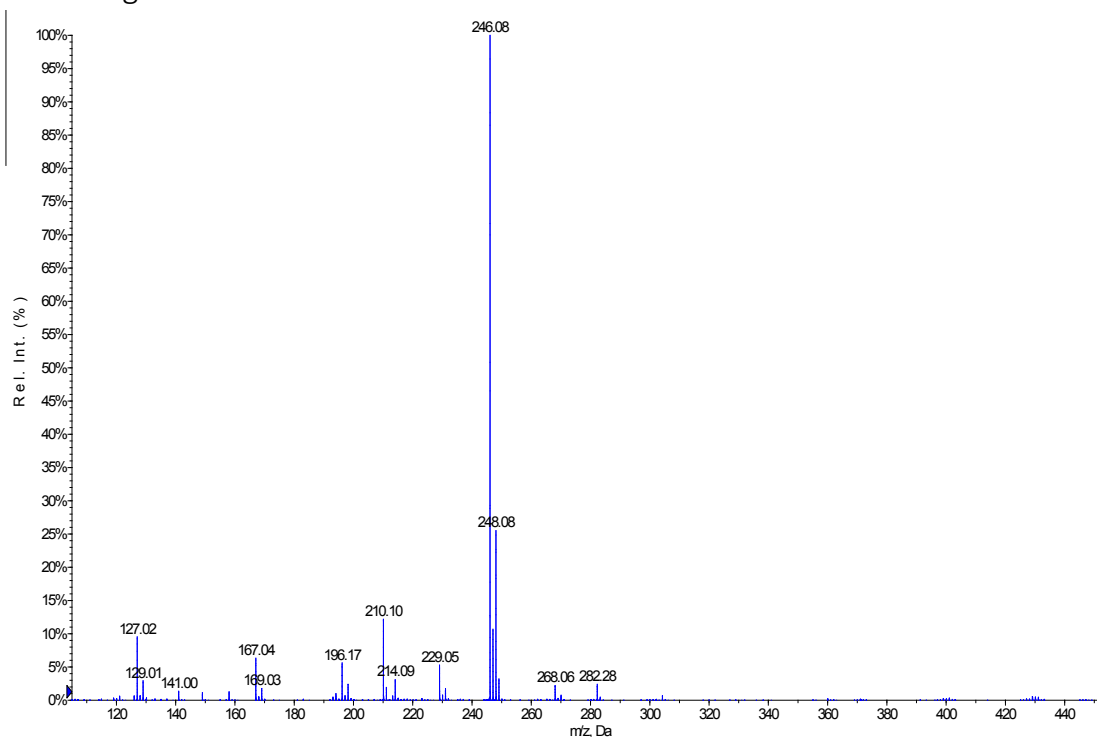
Espectro de RMN de ^{31}P (500 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) de **4e**.

1.16. Complejo 5e

Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) de **5e**.Espectro de RMN de ^{31}P (500 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) de **5e**.

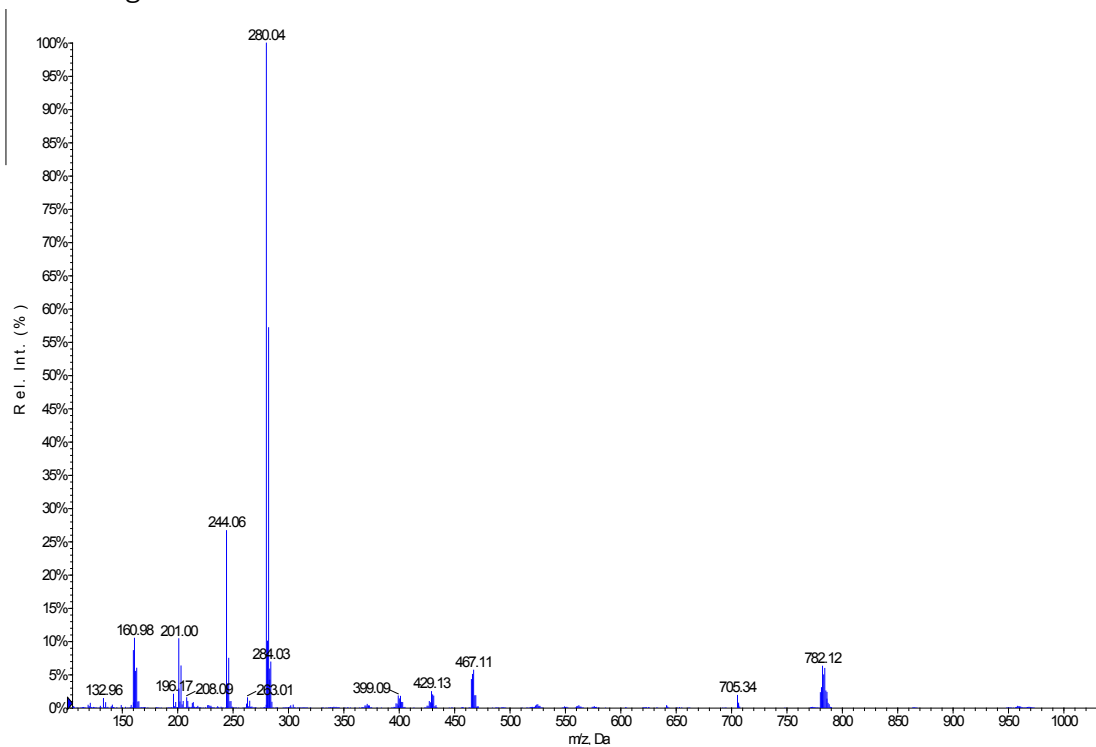
2. ESPECTROS DE MASAS

2.1. Ligando b



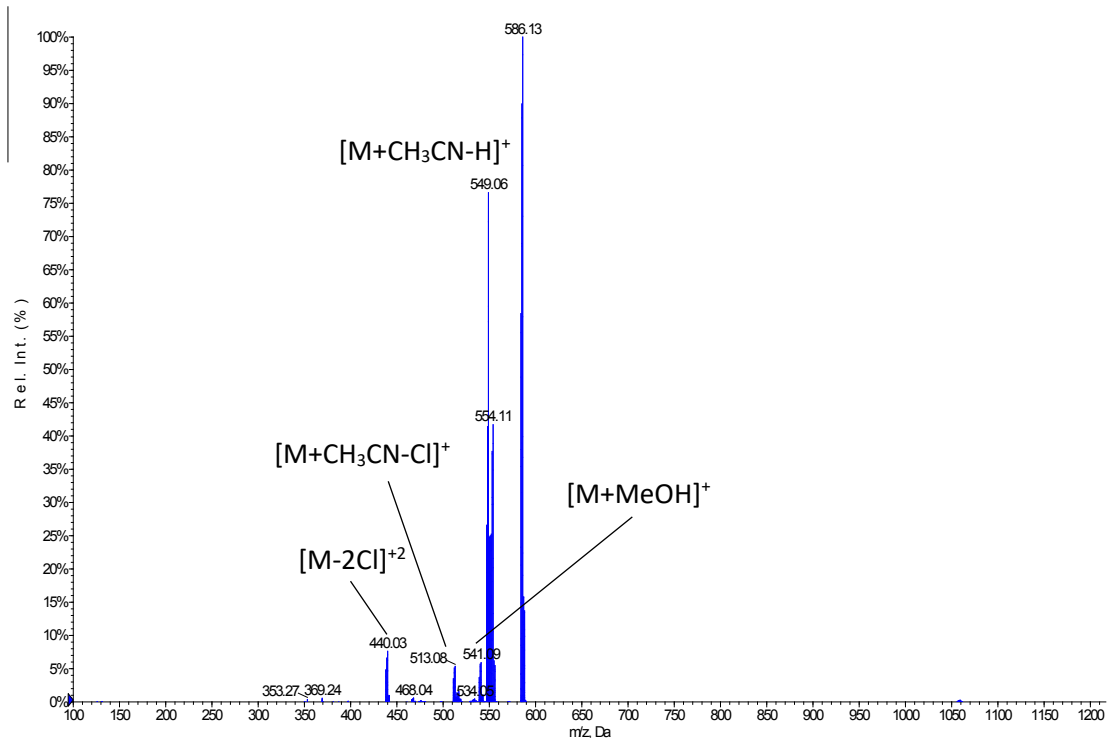
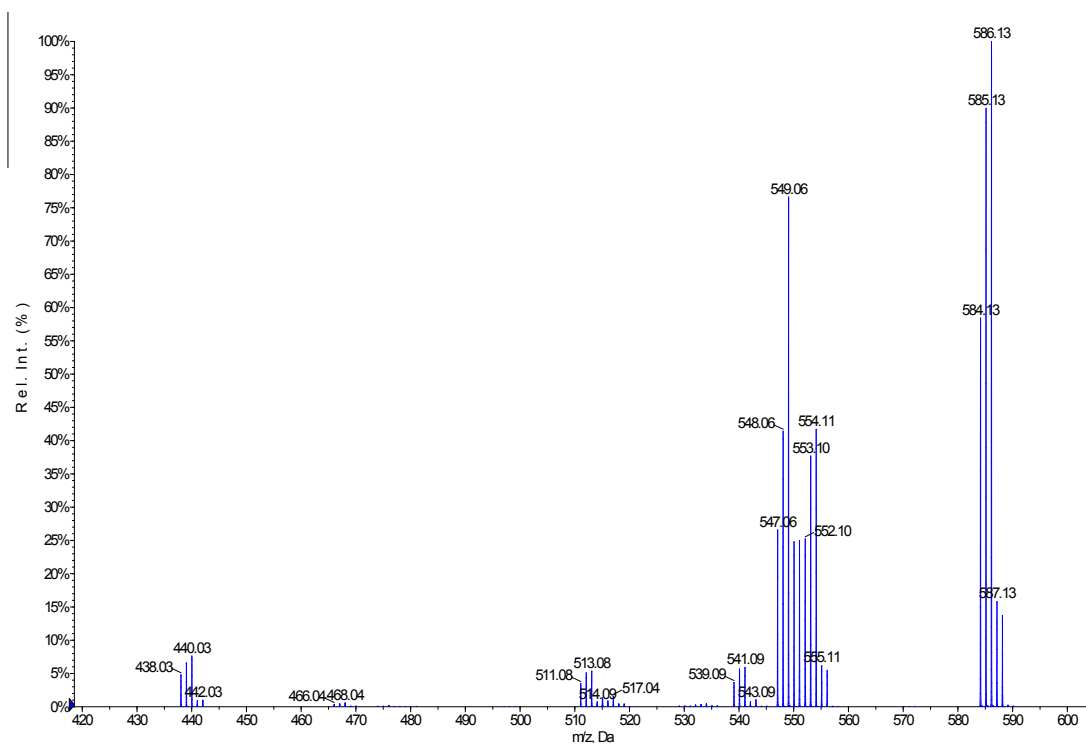
MS +ESI (TOF) del ligando **b**. Centrado en 246.1 uma se observa un pico asociado a $[L(H)]^+$.

2.2. Ligando c

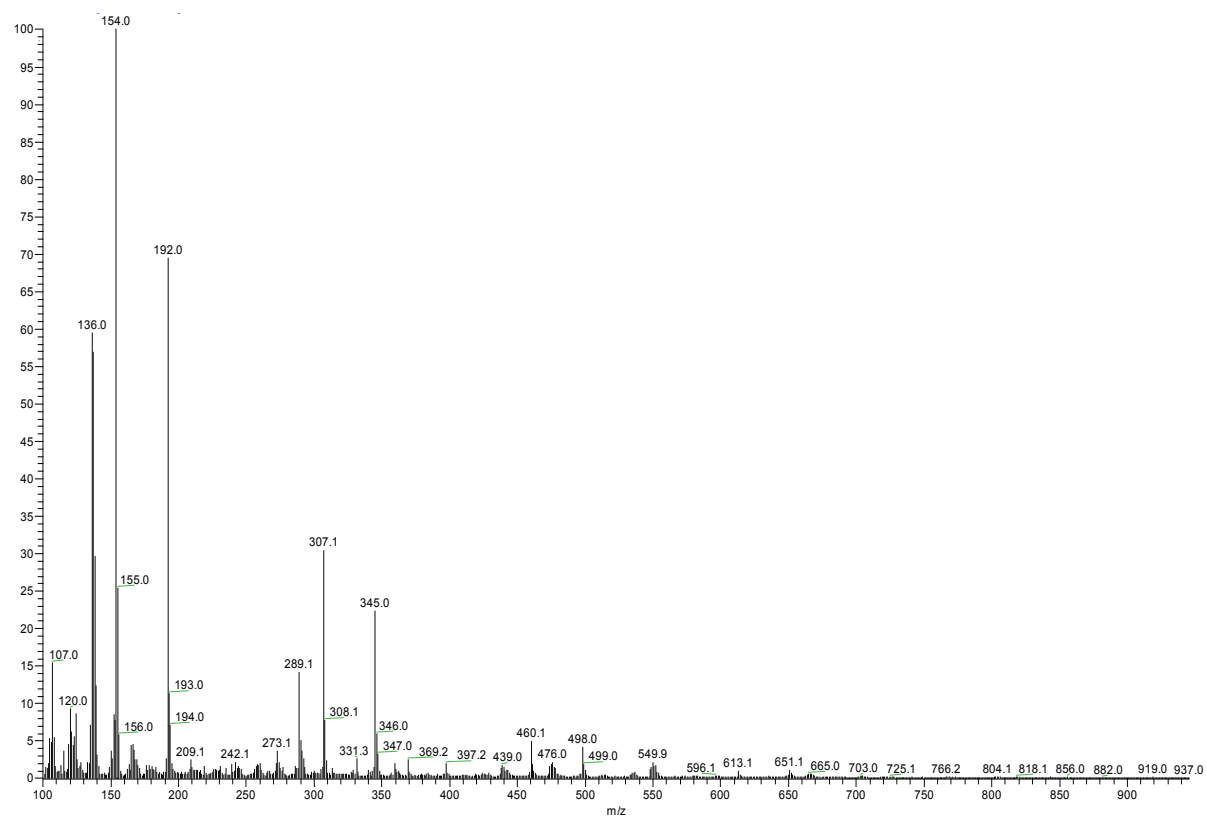


MS +ESI (TOF) del ligando **c**. Centrado en 280.0 uma se observa un clúster de picos asociados a $[L(H)]^+$ y a 244.0 otro asociado a $[L-Cl]^+$.

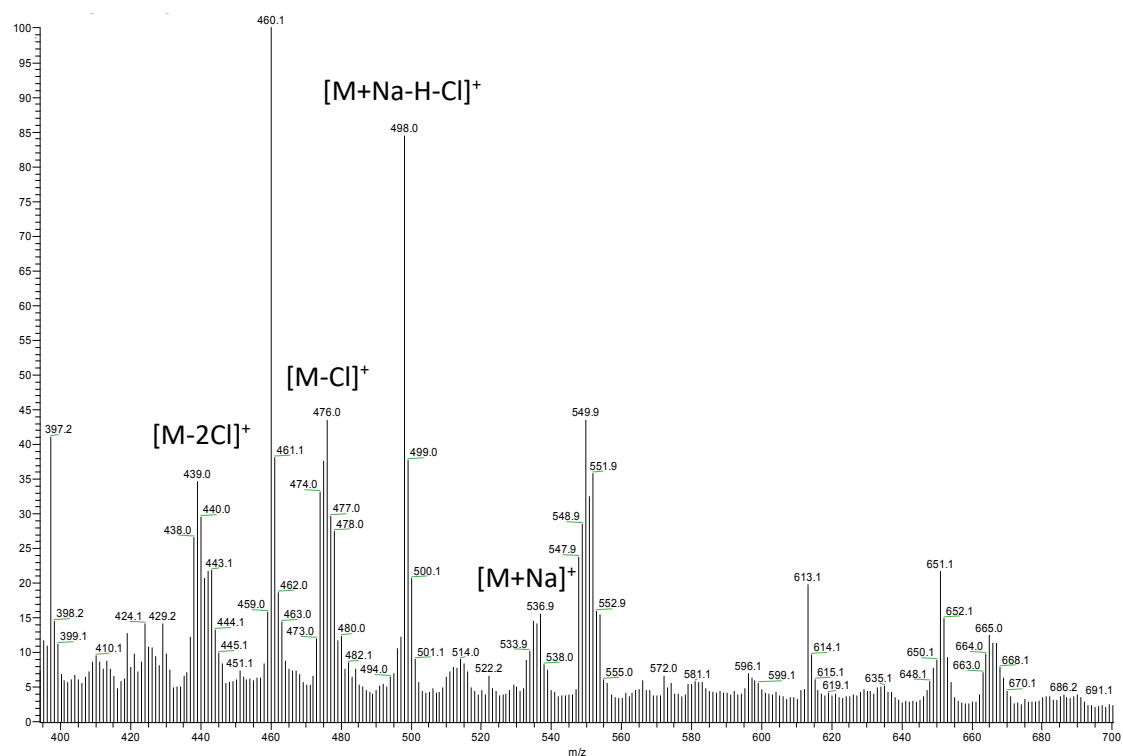
2.3. Complejo 1a

MS +ESI (TOF) en MeOH/CH₃CN/H₂O (9:1:1) del complejo 1a.

MS +ESI (TOF) ampliado del complejo 1a.

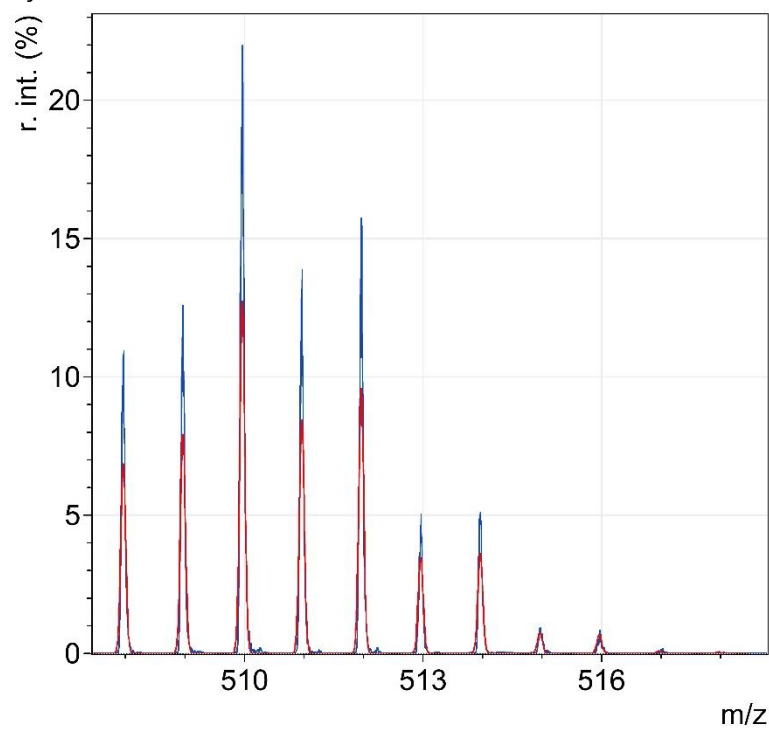


MS +FAB (NBA) completo del complejo **1a**.

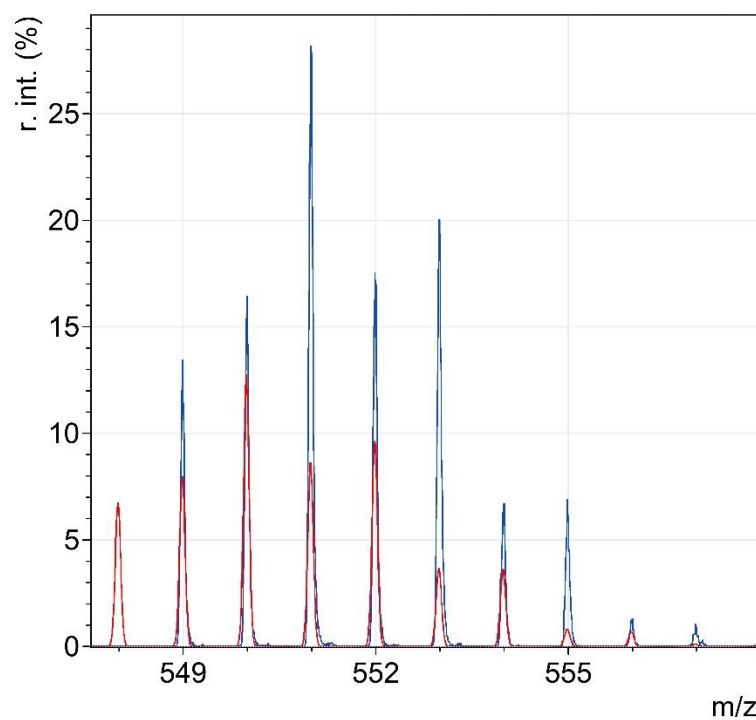


MS +FAB (NBA) ampliado del complejo **1a**.

2.4. Complejo 1c

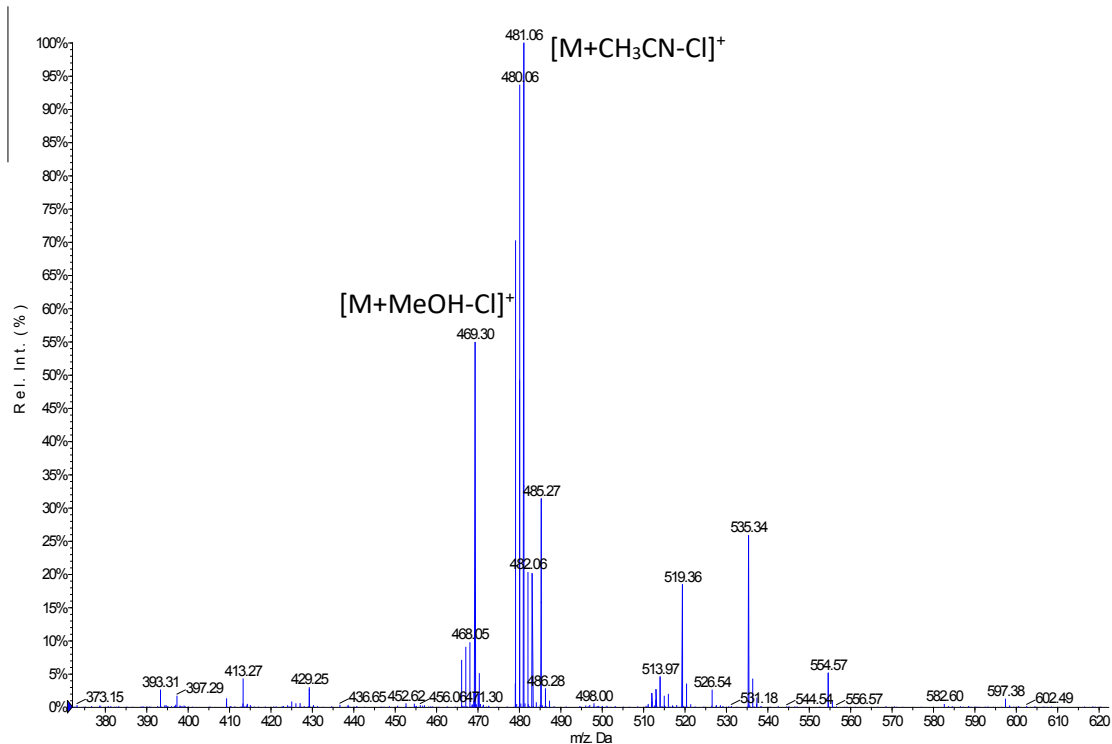


HR-MS +ESI (TOF) experimental (azul) y teórico (rojo) para el fragmento $C_{13}H_{11}Cl_3N_3Pt [M-Cl]^+$
(exp. $m/z=508.9651$, teórico $m/z=508.966$); error -1.9 ppm.



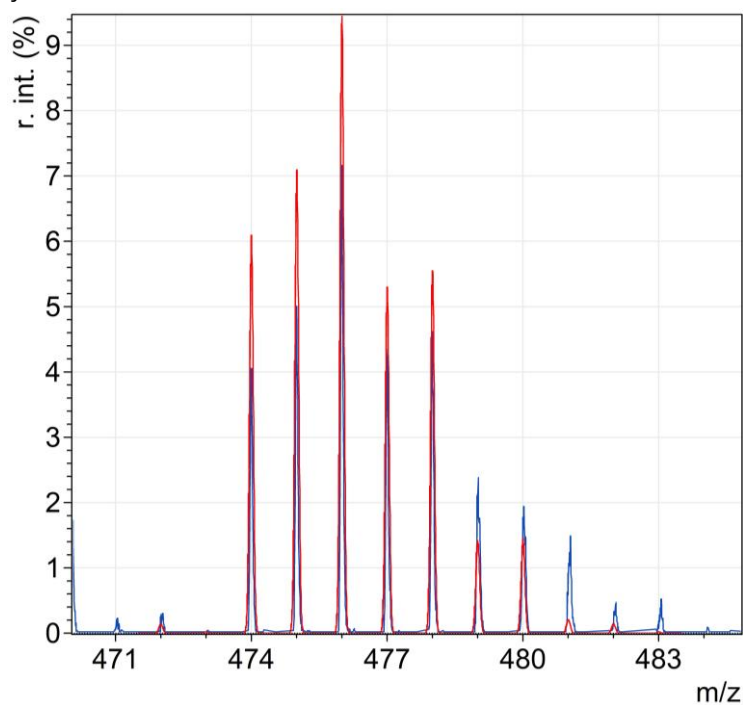
MS +ESI (TOF) experimental (azul) y teórico (rojo) para el fragmento $C_{15}H_{13}Cl_4N_4Pt [M+CH_3CN-Cl]^+$

2.5. Complejo ciclometalado 2a

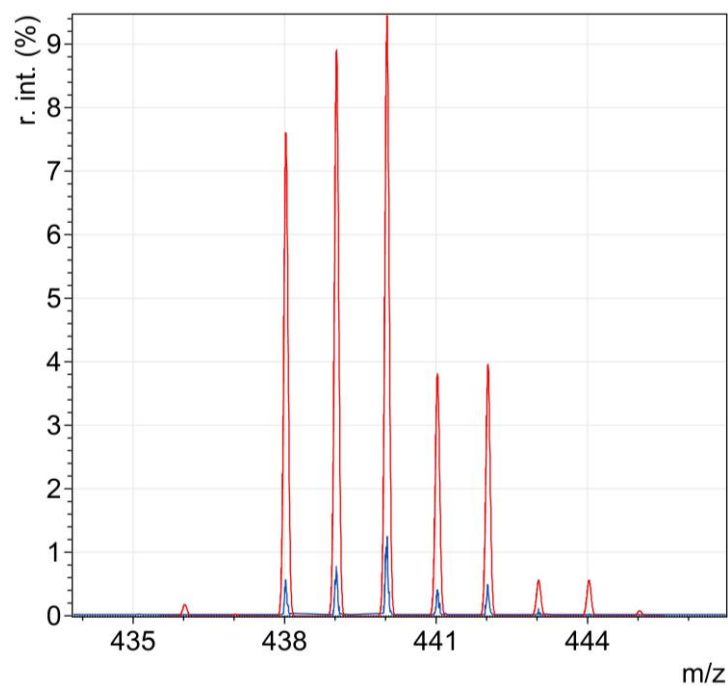


MS +ESI (TOF) en MeOH/CH₃CN/CHCl₃ del complejo 2a.

2.6. Complejo ciclometalado 2b

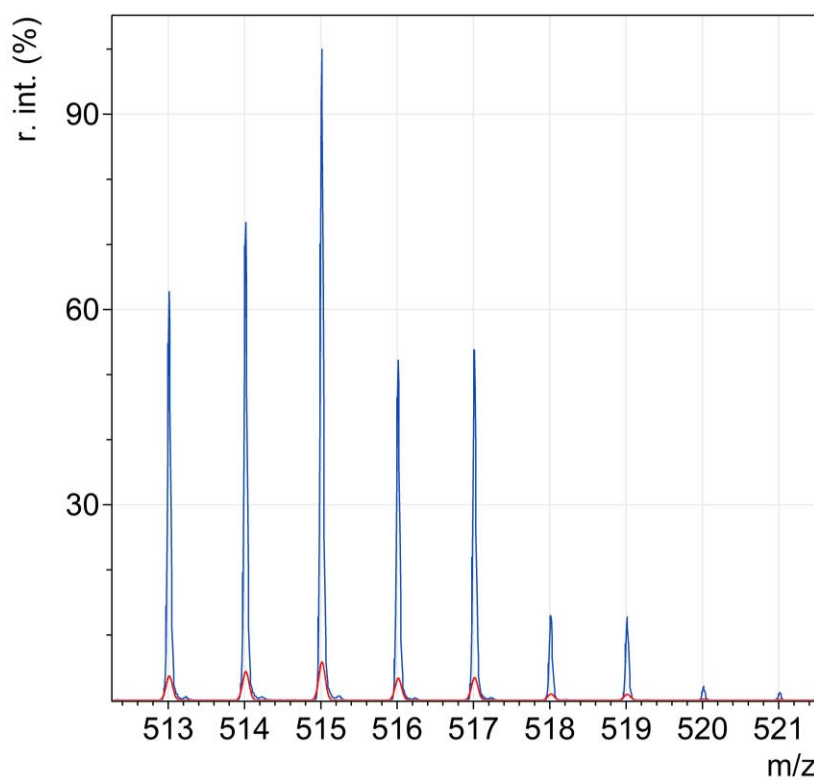


HR-MS +ESI (TOF) experimental (azul) y teórico (rojo) para el fragmento C₁₃H₁₂Cl₂N₃Pt [MH]⁺ (exp. m/z= 475.0021, teórico m/z= 475.0056); error -6.2 ppm.



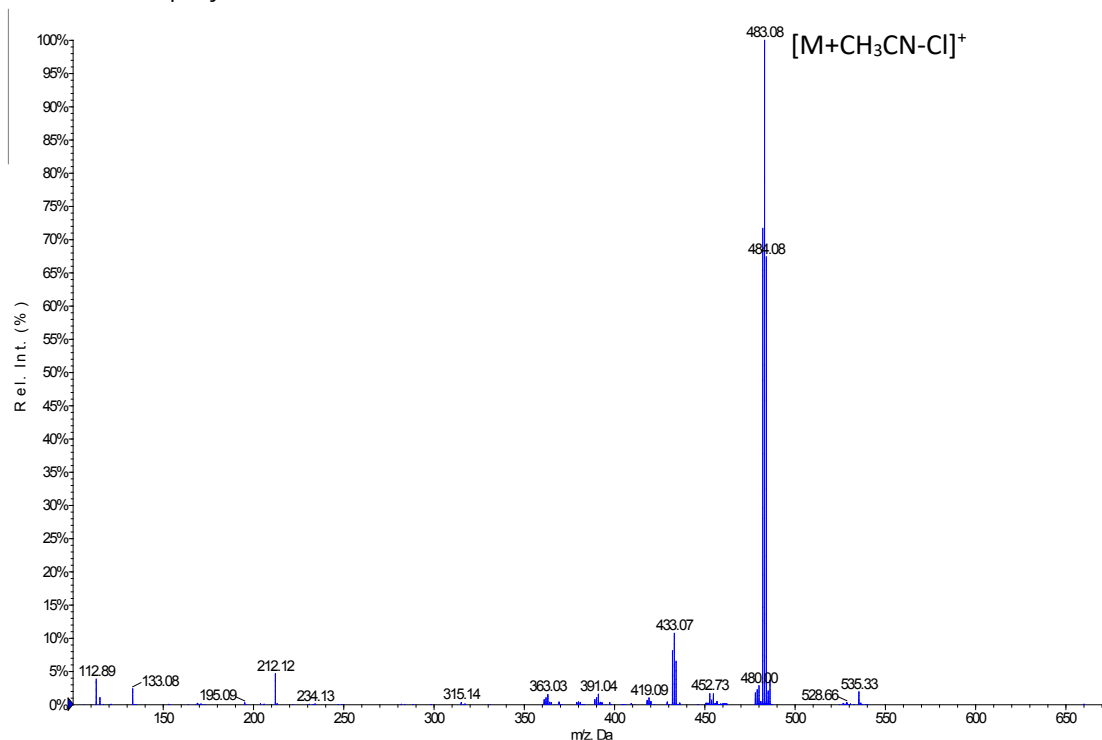
HR-MS +ESI (TOF) experimental (azul) y teórico (rojo) para el fragmento $C_{13}H_{11}ClN_3Pt [M-Cl]^+$
(exp. $m/z = 440.0234$, teórico $m/z = 439.0283$); error -5.2 ppm.

2.7. Complejo ciclometalado 2c



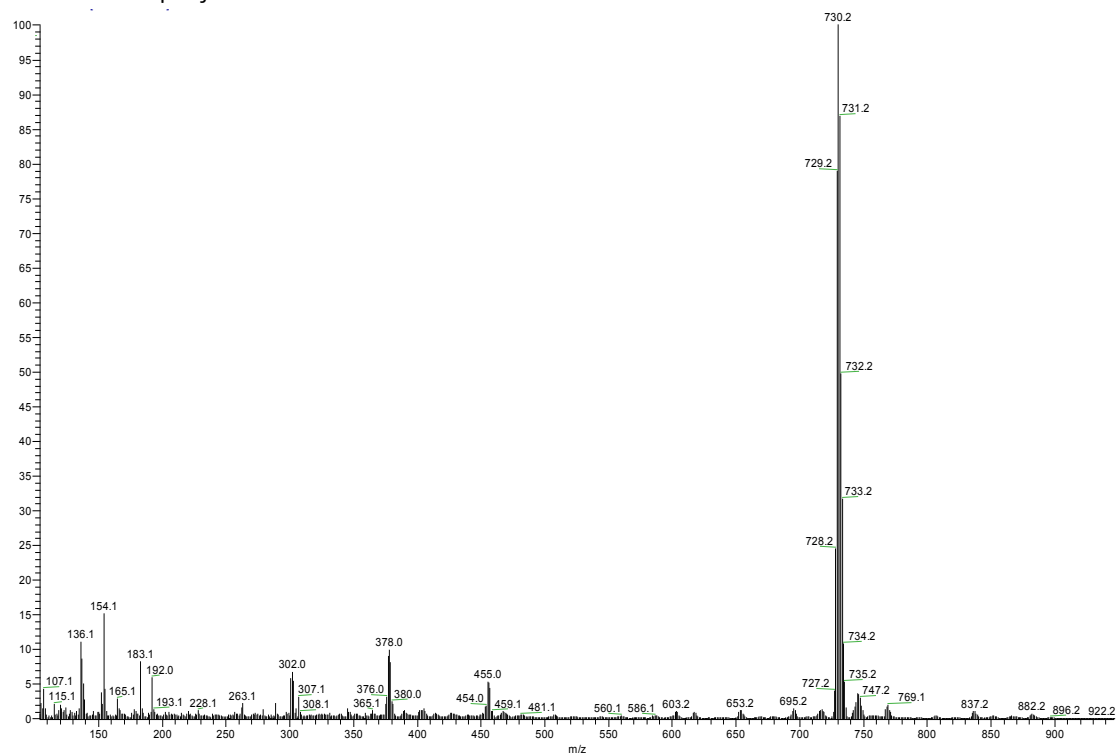
MS +ESI (TOF) experimental (azul) y teórico (rojo) para el fragmento $C_{15}H_{13}Cl_3N_4Pt [MH \cdot CH_3CN]^+$.

2.8. Complejo ciclometalado 2d



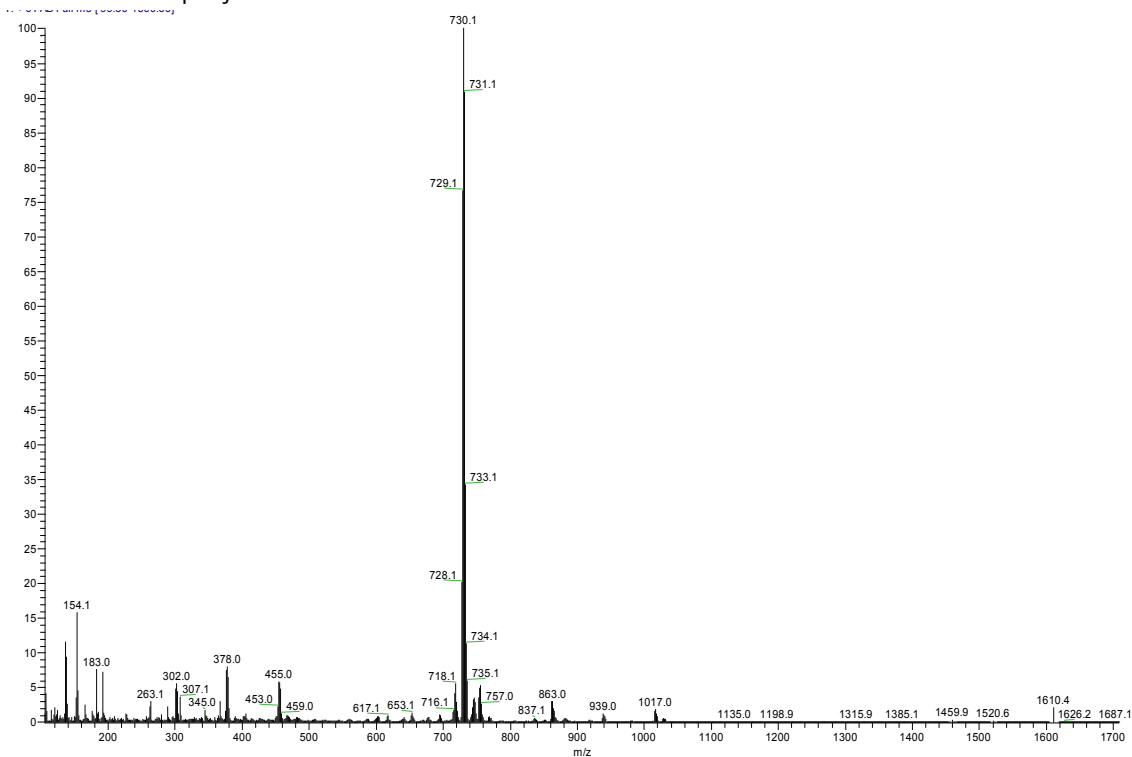
MS +ESI (TOF) en MeOH/CH₃CN/dmsd del complejo 2d.

2.9. Complejo 2e

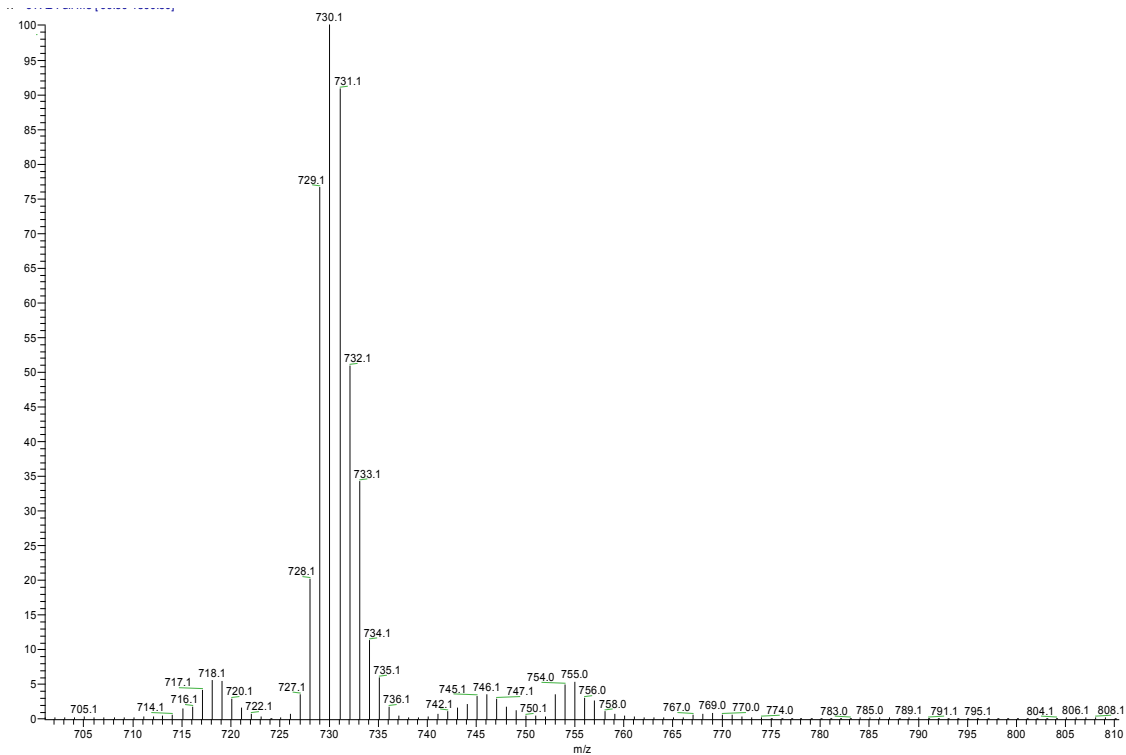


MS +FAB (NBA) completo del complejo 2e.

2.10. Complejo 3e

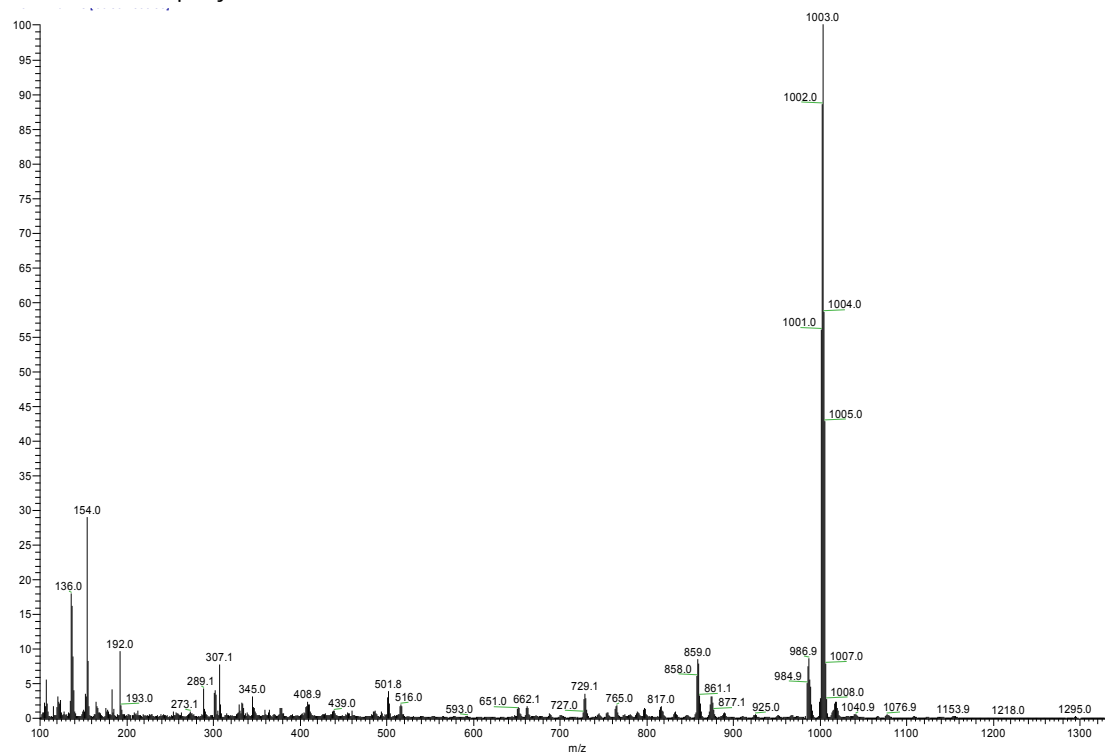


MS +FAB (NBA) completo del complejo 3e.

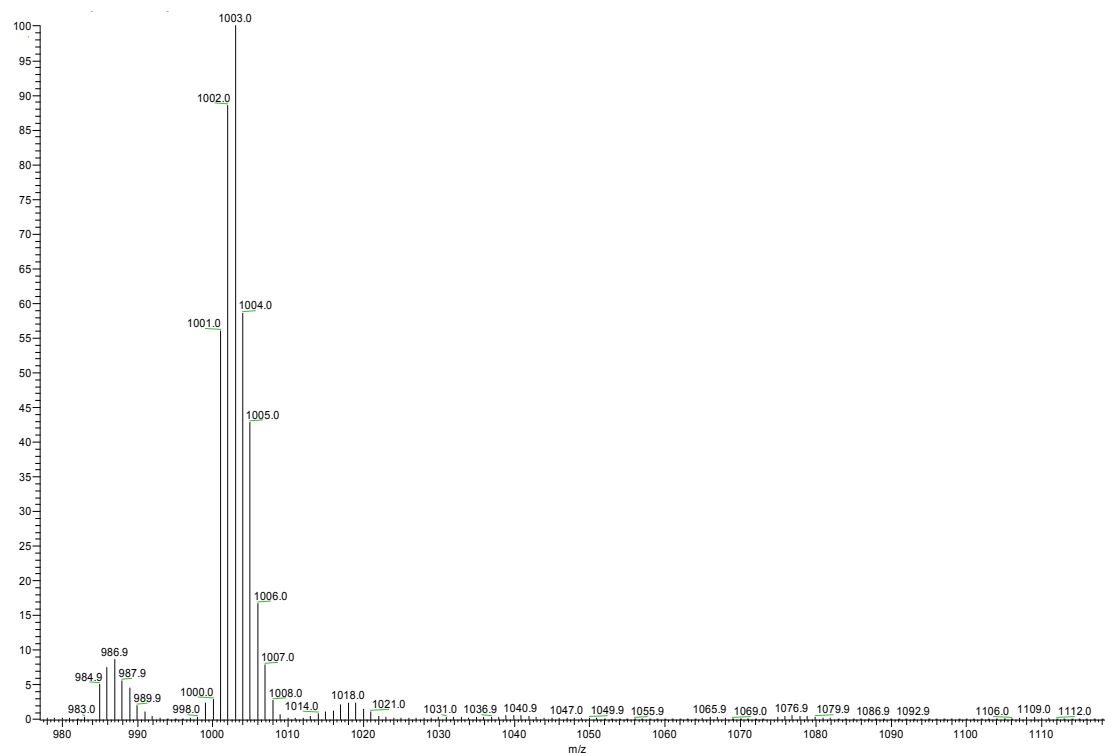


MS +FAB (NBA) ampliado del complejo 3e.

2.11. Complejo 4e

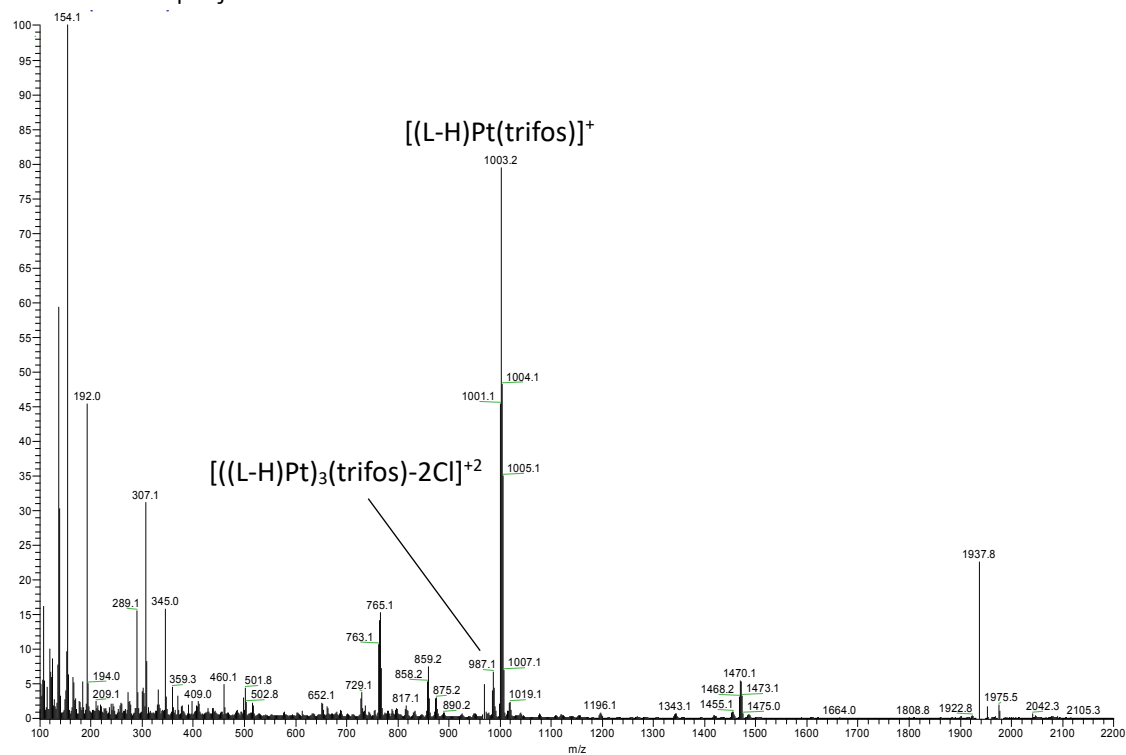


MS +FAB (NBA) completo del complejo 4e.



MS +FAB (NBA) ampliado del complejo 4e.

2.12. Complejo 5e.



MS +FAB (NBA) completo del complejo 5e.

3. DATOS CRISTALOGRAFICOS

3.1. Complejo 1e-dmso.

Fórmula empírica	$C_{16}H_{19}ClN_4OPtS$	
Peso fórmula	545.95	
Temperatura	100(2) K	
Longitud de onda	0.71073 Å	
Sistema Cristalino	Monoclínico	
Grupo espacial	$P2_1/m$	
Dimensiones de la celda unidad	$a = 10.197(5)$ Å	$\alpha = 90^\circ$.
	$b = 7.101(5)$ Å	$\beta = 99.124(2)^\circ$.
	$c = 12.014(3)$ Å	$\gamma = 90^\circ$.
Volumen	$858.9(8)$ Å ³	
Z	2	
Densidad (calculada)	2.111 Mg/m ³	
Coefficiente de absorción	8.456 mm ⁻¹	
$F(000)$	524	
Tamaño del cristal	0.200 x 0.200 x 0.080 mm ³	
Intervalo θ para la toma de datos	2.023 to 26.393°.	
Intervalo de los índices	$-12 \leq h \leq 12$, $-8 \leq k \leq 8$, $-14 \leq l \leq 15$	
Reflexiones medidas	13106	
Reflexiones independientes	1902 [$R(\text{int}) = 0.0502$]	
Compleción hasta $\theta = 25.242^\circ$	99.9 %	
Corrección de absorción	Semiempírica usando equivalentes	
Coefficientes de transmisión max. y min.	0.5181 and 0.3325	
Datos / restricciones / parámetros	1902 / 0 / 146	
Bondad del ajuste en F^2	1.031	
Índices R finales [$I > 2\sigma(I)$]	$R_I = 0.0257$, $wR_2 = 0.0558$	
Índices R (todos los datos)	$R_I = 0.0326$, $wR_2 = 0.0587$	
Densidad electrónica residual	2.689 and -1.170 e.Å ⁻³	

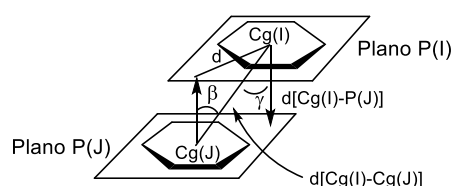
Datos cristalográficos y refinamiento para 1e-dmso

3.2. Complejo 5e.

Fórmula empírica	$C_{76}H_{80}C_{16}N_{12}O_{2.50}P_3Pt_3$	
Fórmula empírica	2092.40	
Temperatura	100(2) K	
Longitud de onda	0.71073 Å	
Sistema Cristalino	Ortorómbico	
Grupo espacial	P c a 21	
Dimensiones de la celda unidad	$a = 19.819(5)$ Å	$\alpha = 90^\circ$.
	$b = 15.689(5)$ Å	$\beta = 90^\circ$.
	$c = 29.119(5)$ Å	$\gamma = 90^\circ$.
Volumen	9054(4) Å ³	
Z	4	
Densidad (calculada)	1.535 Mg/m ³	
Coefficiente de absorción	4.901 mm ⁻¹	
$F(000)$	4084	
Tamaño del cristal	0.270 x 0.250 x 0.100 mm ³	
Intervalo θ para la toma de datos	2.055 to 28.337°.	
Intervalo de los índices	-26 ≤ h ≤ 26, -20 ≤ k ≤ 20, -18 ≤ l ≤ 37	
Reflexiones medidas	77741	
Reflexiones independientes	16475 [R(int) = 0.0617]	
Compleción hasta $\theta = 25.242^\circ$	98.5 %	
Corrección de absorción	Semiempírica usando equivalentes	
Coefficientes de transmisión max. y min.	0.690 and 0.346	
Datos / restricciones / parámetros	16475 / 158 / 914	
Bondad del ajuste en F^2	1.158	
Índices R finales [$I > 2\sigma(I)$]	$R_I = 0.0634$, $wR_2 = 0.1443$	
Índices R (todos los datos)	$R_I = 0.0775$, $wR_2 = 0.1504$	
Parámetro de estructura absoluta	0.082(13)	
Densidad electrónica residual	2.221 and -2.809 e.Å ⁻³	

 Datos cristalográficos y refino para 5e

3.3. Interacciones intramoleculares e intermoleculares en los complejos **1e-dmso** y **5e**.



Representación gráfica de los parámetros usados para describir las interacciones π - π .

		$d[\text{Cg(I)}\cdots\text{Cg(J)}]^a$	α^b	β^c	γ^d	$d[\text{Cg(I)}\cdots\text{P(J)}]^e$	$d[\text{Cg(J)}\cdots\text{P(I)}]^f$	d^g
1e-dmso	anillo 2/piridazina	3.607(3)	0.0	10.15	10.15	3.55	3.55	0.636
	anillo 3/anillo 3	3.599(3)/	0.0	9.4	9.4	3.55	3.55	0.590
IGIHIQ análogo de Pd (II) ¹	anillo 2/piridazina	3.688(4)	0.0	11.6	11.6	3.61	3.61	0.741
	anillo 3/anillo 3	3.689(4)	0.0	11.7	11.7	3.61	3.61	0.747
5e	anillo 1/anillo 3	3.264(8)	2.8	7.7	6.3	3.24	3.23	
	anillo 2/anillo 4	3.271(9)	2.1	7.8	9.8	3.22	3.24	
	piridazina/fenil	3.425(8)	0.0	18.7	18.7	3.24	3.24	
	pyridazina/fenil	3.406(10)	2.5	20.3	18.8	3.22	3.19	
	piridazina/piridazina	3.503(9)	4.9	16.6	17.6	3.34	3.36	
	piridazina/fenil (intermolecular)	3.506(9)	1.7	16.0	16.9	3.35	3.37	

Parámetros de las interacciones π - π intra e intermoleculares para **1e-dmso** y su análogo de Pd(II) y el trímero **5e** (calculados utilizando el programa PLATON).

a: Distancia centroide-centroide. b: Ángulo diedro entre los planos de los anillos. c: Ángulo entre el vector centroide $\text{Cg(I)}\cdots\text{Cg(J)}$ y la normal al plano I. d: Ángulo entre el vector centroide $\text{Cg(I)}\cdots\text{Cg(J)}$ y la normal al plano J. e: Distancia de Cg(I) a la perpendicular del plano del anillo J. f: Distancia de Cg(J) a la perpendicular del plano del anillo I. g: Deslizamiento; distancia entre Cg(I) y la proyección perpendicular de Cg(J) sobre el anillo I; desplazamiento paralelo entre los centroides de los anillos desde un alineamiento cara-cara perfecto.

4. CÁLCULOS DFT: ENERGÍAS DE LAS ESTRUCTURAS CALCULADAS.

[PtCl₄]²⁻

```

-----
(SCRF)M06/BS1 (scrf=(solvent=1-butanol))
Temperature 373.150 Kelvin. Pressure 1.00000 Atm.
Zero-point correction= 0.004612 (Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy= 0.014917
Thermal correction to Enthalpy= 0.016099
Thermal correction to Gibbs Free Energy= -0.041859
Sum of electronic and zero-point Energies= -1960.714804
Sum of electronic and thermal Energies= -1960.704498
Sum of electronic and thermal Enthalpies= -1960.703317
Sum of electronic and thermal Free Energies= -1960.761274
-----
(SCRF)M06+D3/BS2 (EmpiricalDispersion=GD3)
SCF Done: E(RM06) = -1960.77580305 A.U. after 11 cycles
-----

```

[PtCl₃]⁻

```

-----
(SCRF)M06/BS1 (scrf=(solvent=1-butanol))
Temperature 373.150 Kelvin. Pressure 1.00000 Atm.
Zero-point correction= 0.002903 (Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy= 0.011133
Thermal correction to Enthalpy= 0.012315
Thermal correction to Gibbs Free Energy= -0.040850
Sum of electronic and zero-point Energies= -1500.315375
Sum of electronic and thermal Energies= -1500.307145
Sum of electronic and thermal Enthalpies= -1500.305964
Sum of electronic and thermal Free Energies= -1500.359129
-----
(SCRF)M06+D3/BS2 (EmpiricalDispersion=GD3)
SCF Done: E(RM06) = -1500.36075986 A.U. after 13 cycles
-----

```

Cl⁻

```

-----
(SCRF)M06/BS1 (scrf=(solvent=1-butanol))
Temperature 373.150 Kelvin. Pressure 1.00000 Atm.
Zero-point correction= 0.000000 (Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy= 0.001773
Thermal correction to Enthalpy= 0.002954
Thermal correction to Gibbs Free Energy= -0.019465
Sum of electronic and zero-point Energies= -460.350302
Sum of electronic and thermal Energies= -460.348529
Sum of electronic and thermal Enthalpies= -460.347348
Sum of electronic and thermal Free Energies= -460.369767
-----
(SCRF)M06+D3/BS2 (EmpiricalDispersion=GD3)
SCF Done: E(RM06) = -460.374669851 A.U. after 8 cycles
-----

```

HCl

```

-----
(SCRF)M06+D3/BS1 (scrf=(solvent=1-butanol))
Temperature 373.150 Kelvin. Pressure 1.00000 Atm.
Zero-point correction= 0.006633 (Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy= 0.009588
Thermal correction to Enthalpy= 0.010769
Thermal correction to Gibbs Free Energy= -0.016706
Sum of electronic and zero-point Energies= -460.785621
Sum of electronic and thermal Energies= -460.782666
Sum of electronic and thermal Enthalpies= -460.781484
Sum of electronic and thermal Free Energies= -460.808959
-----
(SCRF)M06+D3/BS2 (EmpiricalDispersion=GD3)
SCF Done: E(RM06) = -460.807216962 A.U. after 8 cycles
-----

```

BuOH

```

-----
(SCRF)M06+D3/BS1 (scrf=(solvent=1-butanol))
Temperature 373.150 Kelvin. Pressure 1.00000 Atm.
Zero-point correction= 0.135830 (Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy= 0.145624
Thermal correction to Enthalpy= 0.146805
Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.096160
Sum of electronic and zero-point Energies= -233.365449
Sum of electronic and thermal Energies= -233.355655
Sum of electronic and thermal Enthalpies= -233.354473
Sum of electronic and thermal Free Energies= -233.405118
-----
(SCRF)M06+D3/BS2 (EmpiricalDispersion=GD3)
SCF Done: E(RM06) = -233.586672977 A.U. after 11 cycles
-----

```

Ligand a

```

-----
(SCRF)M06/BS1 (scrf=(solvent=1-butanol))
Temperature 373.150 Kelvin. Pressure 1.00000 Atm.
Zero-point correction= 0.224240 (Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy= 0.246965
Thermal correction to Enthalpy= 0.248147
Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.163168
Sum of electronic and zero-point Energies= -1126.344456
Sum of electronic and thermal Energies= -1126.321731
Sum of electronic and thermal Enthalpies= -1126.320549
Sum of electronic and thermal Free Energies= -1126.405528
-----
(SCRF)M06+D3/BS2 (EmpiricalDispersion=GD3)
SCF Done: E(RM06) = -1126.77018559 A.U. after 14 cycles
-----

```

a/3a⁻

```

-----
(SCRF)M06/BS1 (scrf=(solvent=1-butanol))
Temperature 373.150 Kelvin. Pressure 1.00000 Atm.
Zero-point correction= 0.228507 (Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy= 0.260614
Thermal correction to Enthalpy= 0.261795
Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.152231
Sum of electronic and zero-point Energies= -2626.669895
Sum of electronic and thermal Energies= -2626.637788
Sum of electronic and thermal Enthalpies= -2626.636607
Sum of electronic and thermal Free Energies= -2626.746171
-----
(SCRF)M06+D3/BS2 (EmpiricalDispersion=GD3)
SCF Done: E(RM06) = -2627.14426494 A.U. after 24 cycles
-----

```

3a⁻

```

-----
(SCRF)M06/BS1 (scrf=(solvent=1-butanol))
Temperature 373.150 Kelvin. Pressure 1.00000 Atm.
Zero-point correction= 0.229408 (Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy= 0.261884
Thermal correction to Enthalpy= 0.263065
Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.154803
Sum of electronic and zero-point Energies= -2626.692402
Sum of electronic and thermal Energies= -2626.659927
Sum of electronic and thermal Enthalpies= -2626.658745
Sum of electronic and thermal Free Energies= -2626.767007
-----
(SCRF)M06+D3/BS2 (EmpiricalDispersion=GD3)
SCF Done: E(RM06) = -2627.16558494 A.U. after 19 cycles
-----

```

3/4a⁻

```

-----
(SCRF)M06/BS1 (scrf=(solvent=1-butanol))
Temperature 373.150 Kelvin. Pressure 1.00000 Atm.
Zero-point correction= 0.228850 (Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy= 0.260650
Thermal correction to Enthalpy= 0.261832
Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.154087
Sum of electronic and zero-point Energies= -2626.672547
Sum of electronic and thermal Energies= -2626.640747
Sum of electronic and thermal Enthalpies= -2626.639566
Sum of electronic and thermal Free Energies= -2626.747310
-----
(SCRF)M06+D3/BS2 (EmpiricalDispersion=GD3)
SCF Done: E(RM06) = -2627.14556543 A.U. after 23 cycles
-----

```

4a⁻

```

-----
(SCRF)M06/BS1 (scrf=(solvent=1-butanol))
Temperature 373.150 Kelvin. Pressure 1.00000 Atm.
Zero-point correction= 0.230036 (Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy= 0.262382
Thermal correction to Enthalpy= 0.263564
Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.154934
Sum of electronic and zero-point Energies= -2626.706221
Sum of electronic and thermal Energies= -2626.673875
Sum of electronic and thermal Enthalpies= -2626.672693
Sum of electronic and thermal Free Energies= -2626.781323
-----
(SCRF)M06+D3/BS2 (EmpiricalDispersion=GD3)
SCF Done: E(RM06) = -2627.18132819 A.U. after 18 cycles
-----

```

4/1a⁻

```

-----
(SCRF)M06/BS1 (scrf=(solvent=1-butanol))
Zero-point correction=                0.230495 (Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy=         0.261689
Thermal correction to Enthalpy=       0.262870
Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.157048
Sum of electronic and zero-point Energies= -2626.677851
Sum of electronic and thermal Energies= -2626.646658
Sum of electronic and thermal Enthalpies= -2626.645476
Sum of electronic and thermal Free Energies= -2626.751298
-----

```

```

(SCRF)M06+D3/BS2 (EmpiricalDispersion=GD3)
SCF Done: E(RM06) = -2627.15381237 A.U. after 19 cycles
-----

```

1a

```

-----
(SCRF)M06/BS1 (scrf=(solvent=1-butanol))
Temperature 373.150 Kelvin. Pressure 1.00000 Atm.
Zero-point correction=                0.230310 (Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy=         0.259409
Thermal correction to Enthalpy=       0.260591
Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.161085
Sum of electronic and zero-point Energies= -2166.349831
Sum of electronic and thermal Energies= -2166.320732
Sum of electronic and thermal Enthalpies= -2166.319550
Sum of electronic and thermal Free Energies= -2166.419055
-----

```

```

(SCRF)M06+D3/BS2 (EmpiricalDispersion=GD3)
SCF Done: E(RM06) = -2166.81417584 A.U. after 17 cycles
-----

```

cis-1/5a⁻

```

-----
(SCRF)M06/BS1 (scrf=(solvent=1-butanol))
Temperature 373.150 Kelvin. Pressure 1.00000 Atm.
Zero-point correction=                0.228683 (Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy=         0.257362
Thermal correction to Enthalpy=       0.258543
Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.159863
Sum of electronic and zero-point Energies= -2166.290048
Sum of electronic and thermal Energies= -2166.261370
Sum of electronic and thermal Enthalpies= -2166.260188
Sum of electronic and thermal Free Energies= -2166.358869
-----

```

```

(SCRF)M06+D3/BS2 (EmpiricalDispersion=GD3)
SCF Done: E(RM06) = -2166.75425669 A.U. after 18 cycles
-----

```

trans-1/5a

```

-----
(SCRF)M06/BS1 (scrf=(solvent=1-butanol))
Temperature 373.150 Kelvin. Pressure 1.00000 Atm.
Zero-point correction=                0.228238 (Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy=         0.257083
Thermal correction to Enthalpy=       0.258264
Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.159431
Sum of electronic and zero-point Energies= -2166.294140
Sum of electronic and thermal Energies= -2166.265296
Sum of electronic and thermal Enthalpies= -2166.264114
Sum of electronic and thermal Free Energies= -2166.362948
-----

```

```

(SCRF)M06+D3/BS2 (EmpiricalDispersion=GD3)
SCF Done: E(RM06) = -2166.75821600 A.U. after 19 cycles
-----

```

trans-5a

```

-----
(SCRF)M06/BS1 (scrf=(solvent=1-butanol))
Temperature 373.150 Kelvin. Pressure 1.00000 Atm.
Zero-point correction=                0.228406 (Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy=         0.258134
Thermal correction to Enthalpy=       0.259316
Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.158195
Sum of electronic and zero-point Energies= -2166.295538
Sum of electronic and thermal Energies= -2166.265810
Sum of electronic and thermal Enthalpies= -2166.264629
Sum of electronic and thermal Free Energies= -2166.365749
-----

```

```

(SCRF)M06+D3/BS2 (EmpiricalDispersion=GD3)
SCF Done: E(RM06) = -2166.76259453 A.U. after 18 cycles
-----

```

5a⁺

```

-----
(SCRF)M06/BS1 (scrf=(solvent=1-butanol))
Temperature 373.150 Kelvin. Pressure 1.00000 Atm.
-----

```

```

Zero-point correction= 0.228097 (Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy= 0.254566
Thermal correction to Enthalpy= 0.255748
Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.164335
Sum of electronic and zero-point Energies= -1705.928154
Sum of electronic and thermal Energies= -1705.901685
Sum of electronic and thermal Enthalpies= -1705.900503
Sum of electronic and thermal Free Energies= -1705.991915

```

```

(SCRF)M06+D3/BS2 (EmpiricalDispersion=GD3)
SCF Done: E(RM06) = -1706.37871046 A.U. after 17 cycles

```

cis-5a

```

(SCRF)M06/BS1 (scrf=(solvent=1-butanol))
Temperature 373.150 Kelvin. Pressure 1.00000 Atm.
Zero-point correction= 0.227088 (Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy= 0.256524
Thermal correction to Enthalpy= 0.257706
Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.158140
Sum of electronic and zero-point Energies= -2166.301589
Sum of electronic and thermal Energies= -2166.272153
Sum of electronic and thermal Enthalpies= -2166.270971
Sum of electronic and thermal Free Energies= -2166.370537

```

```

(SCRF)M06+D3/BS2 (EmpiricalDispersion=GD3)
SCF Done: E(RM06) = -2166.76503897 A.U. after 17 cycles

```

5/2a

```

(SCRF)M06/BS1 (scrf=(solvent=1-butanol))
Temperature 373.150 Kelvin. Pressure 1.00000 Atm.
Zero-point correction= 0.224619 (Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy= 0.253407
Thermal correction to Enthalpy= 0.254589
Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.156373
Sum of electronic and zero-point Energies= -2166.303771
Sum of electronic and thermal Energies= -2166.274983
Sum of electronic and thermal Enthalpies= -2166.273801
Sum of electronic and thermal Free Energies= -2166.372017

```

```

(SCRF)M06+D3/BS2 (EmpiricalDispersion=GD3)
SCF Done: E(RM06) = -2166.76308772 A.U. after 17 cycles

```

2a

```

(SCRF)M06/BS1 (scrf=(solvent=1-butanol))
Zero-point correction= 0.216649 (Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy= 0.243110
Thermal correction to Enthalpy= 0.244292
Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.152283
Sum of electronic and zero-point Energies= -1705.533219
Sum of electronic and thermal Energies= -1705.506758
Sum of electronic and thermal Enthalpies= -1705.505576
Sum of electronic and thermal Free Energies= -1705.597585

```

```

(SCRF)M06+D3/BS2 (EmpiricalDispersion=GD3)
SCF Done: E(RM06) = -1705.96728858 A.U. after 18 cycles

```

AcO⁻

```

(SCRF)M06/BS1 (scrf=(solvent=1-butanol))
Temperature 373.150 Kelvin. Pressure 1.00000 Atm.
Zero-point correction= 0.047712 (Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy= 0.053847
Thermal correction to Enthalpy= 0.055028
Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.012159
Sum of electronic and zero-point Energies= -228.340592
Sum of electronic and thermal Energies= -228.334458
Sum of electronic and thermal Enthalpies= -228.333276
Sum of electronic and thermal Free Energies= -228.376145

```

```

(SCRF)M06+D3/BS2 (EmpiricalDispersion=GD3)
SCF Done: E(RM06) = -228.576615313 A.U. after 12 cycles

```

AcOH

```

(SCRF)M06/BS1 (scrf=(solvent=1-butanol))
Temperature 373.150 Kelvin. Pressure 1.00000 Atm.
Zero-point correction= 0.061500 (Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy= 0.067889
Thermal correction to Enthalpy= 0.069070
Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.026153

```

```

Sum of electronic and zero-point Energies=      -228.916916
Sum of electronic and thermal Energies=          -228.910527
Sum of electronic and thermal Enthalpies=        -228.909345
Sum of electronic and thermal Free Energies=      -228.952262
-----

```

```

(SCRF)M06+D3/BS2 (EmpiricalDispersion=GD3)
SCF Done:  E(RM06) = -229.052047896      A.U. after   11 cycles
-----

```

5ac

```

(SCRF)M06/BS1 (scrf=(solvent=1-butanol))
Temperature  373.150 Kelvin.  Pressure  1.00000 Atm.
Zero-point correction=                0.279292 (Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy=          0.316619
Thermal correction to Enthalpy=        0.317801
Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.197169
Sum of electronic and zero-point Energies= -2394.819819
Sum of electronic and thermal Energies=   -2394.782492
Sum of electronic and thermal Enthalpies= -2394.781310
Sum of electronic and thermal Free Energies= -2394.901942
-----

```

```

(SCRF)M06+D3/BS2 (EmpiricalDispersion=GD3)
SCF Done:  E(RM06) = -2395.40796959      A.U. after   18 cycles
-----

```

5/6ac

```

(SCRF)M06/BS1 (scrf=(solvent=1-butanol))
Temperature  373.150 Kelvin.  Pressure  1.00000 Atm.
Zero-point correction=                0.279507 (Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy=          0.315465
Thermal correction to Enthalpy=        0.316646
Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.202015
Sum of electronic and zero-point Energies= -2394.792764
Sum of electronic and thermal Energies=   -2394.756806
Sum of electronic and thermal Enthalpies= -2394.755625
Sum of electronic and thermal Free Energies= -2394.870256
-----

```

```

(SCRF)M06+D3/BS2 (EmpiricalDispersion=GD3)
SCF Done:  E(RM06) = -2395.37740288      A.U. after   17 cycles
-----

```

6ac

```

(SCRF)M06/BS1 (scrf=(solvent=1-butanol))
Temperature  373.150 Kelvin.  Pressure  1.00000 Atm.
Zero-point correction=                0.280915 (Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy=          0.314593
Thermal correction to Enthalpy=        0.315774
Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.207317
Sum of electronic and zero-point Energies= -1934.461083
Sum of electronic and thermal Energies=   -1934.427405
Sum of electronic and thermal Enthalpies= -1934.426224
Sum of electronic and thermal Free Energies= -1934.534681
-----

```

```

(SCRF)M06+D3/BS2 (EmpiricalDispersion=GD3)
SCF Done:  E(RM06) = -1935.03264425      A.U. after   18 cycles
-----

```

6/7ac

```

(SCRF)M06/BS1 (scrf=(solvent=1-butanol))
Temperature  373.150 Kelvin.  Pressure  1.00000 Atm.
Zero-point correction=                0.278995 (Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy=          0.312269
Thermal correction to Enthalpy=        0.313451
Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.206412
Sum of electronic and zero-point Energies= -1934.432809
Sum of electronic and thermal Energies=   -1934.399535
Sum of electronic and thermal Enthalpies= -1934.398354
Sum of electronic and thermal Free Energies= -1934.505392
-----

```

```

(SCRF)M06+D3/BS2 (EmpiricalDispersion=GD3)
SCF Done:  E(RM06) = -1934.99970291      A.U. after   18 cycles
-----

```

Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z

7ac

```

(SCRF)M06/BS1 (scrf=(solvent=1-butanol))
Temperature  373.150 Kelvin.  Pressure  1.00000 Atm.
Zero-point correction=                0.279685 (Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy=          0.313641
Thermal correction to Enthalpy=        0.314822
-----

```

```

Thermal correction to Gibbs Free Energy=      0.205686
Sum of electronic and zero-point Energies=     -1934.432624
Sum of electronic and thermal Energies=        -1934.398668
Sum of electronic and thermal Enthalpies=      -1934.397486
Sum of electronic and thermal Free Energies=    -1934.506622
-----

```

```

(SCRF)M06+D3/BS2 (EmpiricalDispersion=GD3)
SCF Done:  E(RM06) = -1935.00019086      A.U. after   18 cycles
-----

```

7/8ac

```

(SCRF)M06/BS1 (scrf=(solvent=1-butanol))
Temperature  373.150 Kelvin.  Pressure  1.00000 Atm.
Zero-point correction=      0.278814 (Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy= 0.312487
Thermal correction to Enthalpy= 0.313668
Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.204344
Sum of electronic and zero-point Energies=     -1934.419441
Sum of electronic and thermal Energies=        -1934.385768
Sum of electronic and thermal Enthalpies=      -1934.384586
Sum of electronic and thermal Free Energies=    -1934.493911
-----

```

```

(SCRF)M06+D3/BS2 (EmpiricalDispersion=GD3)
SCF Done:  E(RM06) = -1934.98623435      A.U. after   18 cycles
-----

```

8ac

```

(SCRF)M06/BS1 (scrf=(solvent=1-butanol))
Temperature  373.150 Kelvin.  Pressure  1.00000 Atm.
Zero-point correction=      0.278623 (Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy= 0.313530
Thermal correction to Enthalpy= 0.314712
Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.199229
Sum of electronic and zero-point Energies=     -1934.418645
Sum of electronic and thermal Energies=        -1934.383738
Sum of electronic and thermal Enthalpies=      -1934.382557
Sum of electronic and thermal Free Energies=    -1934.498039
-----

```

```

(SCRF)M06+D3/BS2 (EmpiricalDispersion=GD3)
SCF Done:  E(RM06) = -1934.98617547      A.U. after   18 cycles
-----

```

8/9ac

```

(SCRF)M06/BS1 (scrf=(solvent=1-butanol))
Temperature  373.150 Kelvin.  Pressure  1.00000 Atm.
Zero-point correction=      0.278754 (Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy= 0.312475
Thermal correction to Enthalpy= 0.313657
Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.202723
Sum of electronic and zero-point Energies=     -1934.418760
Sum of electronic and thermal Energies=        -1934.385039
Sum of electronic and thermal Enthalpies=      -1934.383857
Sum of electronic and thermal Free Energies=    -1934.494791
-----

```

```

(SCRF)M06+D3/BS2 (EmpiricalDispersion=GD3)
SCF Done:  E(RM06) = -1934.98902916      A.U. after   18 cycles
-----

```

9ac

```

(SCRF)M06/BS1 (scrf=(solvent=1-butanol))
Temperature  373.150 Kelvin.  Pressure  1.00000 Atm.
Zero-point correction=      0.278218 (Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy= 0.312860
Thermal correction to Enthalpy= 0.314042
Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.200736
Sum of electronic and zero-point Energies=     -1934.437482
Sum of electronic and thermal Energies=        -1934.402840
Sum of electronic and thermal Enthalpies=      -1934.401658
Sum of electronic and thermal Free Energies=    -1934.514964
-----

```

```

(SCRF)M06+D3/BS2 (EmpiricalDispersion=GD3)
SCF Done:  E(RM06) = -1935.00322787      A.U. after   19 cycles
-----

```

9/2ac

```

(SCRF)M06/BS1 (scrf=(solvent=1-butanol))
Temperature  373.150 Kelvin.  Pressure  1.00000 Atm.
Zero-point correction=      0.272089 (Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy= 0.306019
Thermal correction to Enthalpy= 0.307201
Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.195865
Sum of electronic and zero-point Energies=     -1934.421791
Sum of electronic and thermal Energies=        -1934.387860
-----

```

Sum of electronic and thermal Enthalpies= -1934.386678
 Sum of electronic and thermal Free Energies= -1934.498015

(SCRF)M06+D3/BS2 (EmpiricalDispersion=GD3)
 SCF Done: E(RM06) = -1934.97819945 A.U. after 18 cycles

Ligand b

(SCRF)M06/BS1 (scrf=(solvent=1-butanol))
 Temperature 373.150 Kelvin. Pressure 1.00000 Atm.
 Zero-point correction= 0.233497 (Hartree/Particle)
 Thermal correction to Energy= 0.254677
 Thermal correction to Enthalpy= 0.255858
 Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.175374
 Sum of electronic and zero-point Energies= -666.739929
 Sum of electronic and thermal Energies= -666.718749
 Sum of electronic and thermal Enthalpies= -666.717567
 Sum of electronic and thermal Free Energies= -666.798052

(SCRF)M06+D3/BS2 (EmpiricalDispersion=GD3)
 SCF Done: E(RM06) = -667.164691563 A.U. after 14 cycles

b/3b-

(SCRF)M06/BS1 (scrf=(solvent=1-butanol))
 Temperature 373.150 Kelvin. Pressure 1.00000 Atm.
 Zero-point correction= 0.237519 (Hartree/Particle)
 Thermal correction to Energy= 0.268239
 Thermal correction to Enthalpy= 0.269421
 Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.162793
 Sum of electronic and zero-point Energies= -2167.064876
 Sum of electronic and thermal Energies= -2167.034156
 Sum of electronic and thermal Enthalpies= -2167.032974
 Sum of electronic and thermal Free Energies= -2167.139602

(SCRF)M06+D3/BS2 (EmpiricalDispersion=GD3)
 SCF Done: E(RM06) = -2167.53776849 A.U. after 19 cycles

3b-

(SCRF)M06/BS1 (scrf=(solvent=1-butanol))
 Temperature 373.150 Kelvin. Pressure 1.00000 Atm.
 Zero-point correction= 0.238474 (Hartree/Particle)
 Thermal correction to Energy= 0.269455
 Thermal correction to Enthalpy= 0.270636
 Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.165508
 Sum of electronic and zero-point Energies= -2167.087661
 Sum of electronic and thermal Energies= -2167.056679
 Sum of electronic and thermal Enthalpies= -2167.055498
 Sum of electronic and thermal Free Energies= -2167.160626

(SCRF)M06+D3/BS2 (EmpiricalDispersion=GD3)
 SCF Done: E(RM06) = -2167.55935689 A.U. after 19 cycles

3/4b-

(SCRF)M06/BS1 (scrf=(solvent=1-butanol))
 Temperature 373.150 Kelvin. Pressure 1.00000 Atm.
 Zero-point correction= 0.237882 (Hartree/Particle)
 Thermal correction to Energy= 0.268226
 Thermal correction to Enthalpy= 0.269408
 Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.165077
 Sum of electronic and zero-point Energies= -2167.067539
 Sum of electronic and thermal Energies= -2167.037195
 Sum of electronic and thermal Enthalpies= -2167.036013
 Sum of electronic and thermal Free Energies= -2167.140344

(SCRF)M06+D3/BS2 (EmpiricalDispersion=GD3)
 SCF Done: E(RM06) = -2167.53949063 A.U. after 20 cycles

4b-

(SCRF)M06/BS1 (scrf=(solvent=1-butanol))
 Temperature 373.150 Kelvin. Pressure 1.00000 Atm.
 Zero-point correction= 0.239164 (Hartree/Particle)
 Thermal correction to Energy= 0.269890
 Thermal correction to Enthalpy= 0.271072
 Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.166079
 Sum of electronic and zero-point Energies= -2167.100728
 Sum of electronic and thermal Energies= -2167.070001
 Sum of electronic and thermal Enthalpies= -2167.068820
 Sum of electronic and thermal Free Energies= -2167.173813


```
-----
(SCRF)M06+D3/BS2 (EmpiricalDispersion=GD3)
SCF Done: E(RM06) = -2167.57278868 A.U. after 18 cycles
-----
```

4/1b⁻

```
-----
(SCRF)M06/BS1 (scrf=(solvent=1-butanol))
Temperature 373.150 Kelvin. Pressure 1.00000 Atm.
Zero-point correction= 0.239548 (Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy= 0.269196
Thermal correction to Enthalpy= 0.270378
Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.169260
Sum of electronic and zero-point Energies= -2167.073834
Sum of electronic and thermal Energies= -2167.044186
Sum of electronic and thermal Enthalpies= -2167.043004
Sum of electronic and thermal Free Energies= -2167.144123
-----
```

```
(SCRF)M06+D3/BS2 (EmpiricalDispersion=GD3)
SCF Done: E(RM06) = -2167.54824225 A.U. after 19 cycles
-----
```

1b

```
-----
(SCRF)M06/BS1 (scrf=(solvent=1-butanol))
Temperature 373.150 Kelvin. Pressure 1.00000 Atm.
Zero-point correction= 0.240042 (Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy= 0.267299
Thermal correction to Enthalpy= 0.268481
Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.173464
Sum of electronic and zero-point Energies= -1706.745539
Sum of electronic and thermal Energies= -1706.718283
Sum of electronic and thermal Enthalpies= -1706.717101
Sum of electronic and thermal Free Energies= -1706.812117
-----
```

```
(SCRF)M06+D3/BS2 (EmpiricalDispersion=GD3)
SCF Done: E(RM06) = -1707.20906442 A.U. after 17 cycles
-----
```

cis-1/5b

```
-----
(SCRF)M06/BS1 (scrf=(solvent=1-butanol))
Temperature 373.150 Kelvin. Pressure 1.00000 Atm.
Zero-point correction= 0.237896 (Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy= 0.265077
Thermal correction to Enthalpy= 0.266259
Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.170981
Sum of electronic and zero-point Energies= -1706.688316
Sum of electronic and thermal Energies= -1706.661135
Sum of electronic and thermal Enthalpies= -1706.659953
Sum of electronic and thermal Free Energies= -1706.755231
-----
```

```
(SCRF)M06+D3/BS2 (EmpiricalDispersion=GD3)
SCF Done: E(RM06) = -1707.15090747 A.U. after 19 cycles
-----
```

trans-1/5b

```
-----
(SCRF)M06/BS1 (scrf=(solvent=1-butanol))
Temperature 373.150 Kelvin. Pressure 1.00000 Atm.
Zero-point correction= 0.237431 (Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy= 0.264741
Thermal correction to Enthalpy= 0.265923
Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.171360
Sum of electronic and zero-point Energies= -1706.692921
Sum of electronic and thermal Energies= -1706.665611
Sum of electronic and thermal Enthalpies= -1706.664429
Sum of electronic and thermal Free Energies= -1706.758993
-----
```

```
(SCRF)M06+D3/BS2 (EmpiricalDispersion=GD3)
SCF Done: E(RM06) = -1707.15470831 A.U. after 19 cycles
-----
```

trans-5b

```
-----
(SCRF)M06/BS1 (scrf=(solvent=1-butanol))
Temperature 373.150 Kelvin. Pressure 1.00000 Atm.
Zero-point correction= 0.237197 (Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy= 0.265586
Thermal correction to Enthalpy= 0.266767
Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.168833
Sum of electronic and zero-point Energies= -1706.694938
Sum of electronic and thermal Energies= -1706.666549
Sum of electronic and thermal Enthalpies= -1706.665368
Sum of electronic and thermal Free Energies= -1706.763302
-----
```

```
(SCRF)M06+D3/BS2 (EmpiricalDispersion=GD3)
```

SCF Done: E(RM06) = -1707.15948958 A.U. after 19 cycles

5b⁺

(SCRF)M06/BS1 (scrf=(solvent=1-butanol))
 Temperature 373.150 Kelvin. Pressure 1.00000 Atm.
 Zero-point correction= 0.237738 (Hartree/Particle)
 Thermal correction to Energy= 0.262683
 Thermal correction to Enthalpy= 0.263865
 Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.176088
 Sum of electronic and zero-point Energies= -1246.328058
 Sum of electronic and thermal Energies= -1246.303113
 Sum of electronic and thermal Enthalpies= -1246.301932
 Sum of electronic and thermal Free Energies= -1246.389709

(SCRF)M06+D3/BS2 (EmpiricalDispersion=GD3)
 SCF Done: E(RM06) = -1246.77725394 A.U. after 17 cycles

cis-5b

(SCRF)M06/BS1 (scrf=(solvent=1-butanol))
 Temperature 373.150 Kelvin. Pressure 1.00000 Atm.
 Zero-point correction= 0.237161 (Hartree/Particle)
 Thermal correction to Energy= 0.264939
 Thermal correction to Enthalpy= 0.266120
 Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.170753
 Sum of electronic and zero-point Energies= -1706.699612
 Sum of electronic and thermal Energies= -1706.671835
 Sum of electronic and thermal Enthalpies= -1706.670653
 Sum of electronic and thermal Free Energies= -1706.766021

(SCRF)M06+D3/BS2 (EmpiricalDispersion=GD3)
 SCF Done: E(RM06) = -1707.16297080 A.U. after 17 cycles

5bHB

(SCRF)M06/BS1 (scrf=(solvent=1-butanol))
 Temperature 373.150 Kelvin. Pressure 1.00000 Atm.
 Zero-point correction= 0.236964 (Hartree/Particle)
 Thermal correction to Energy= 0.264654
 Thermal correction to Enthalpy= 0.265836
 Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.170487
 Sum of electronic and zero-point Energies= -1706.712079
 Sum of electronic and thermal Energies= -1706.684389
 Sum of electronic and thermal Enthalpies= -1706.683207
 Sum of electronic and thermal Free Energies= -1706.778556

(SCRF)M06+D3/BS2 (EmpiricalDispersion=GD3)
 SCF Done: E(RM06) = -1707.17435257 A.U. after 18 cycles

5/2Sb

(SCRF)M06/BS1 (scrf=(solvent=1-butanol))
 Temperature 373.150 Kelvin. Pressure 1.00000 Atm.
 Zero-point correction= 0.370419 (Hartree/Particle)
 Thermal correction to Energy= 0.409059
 Thermal correction to Enthalpy= 0.410241
 Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.289319
 Sum of electronic and zero-point Energies= -1940.088535
 Sum of electronic and thermal Energies= -1940.049895
 Sum of electronic and thermal Enthalpies= -1940.048713
 Sum of electronic and thermal Free Energies= -1940.169635

(SCRF)M06+D3/BS2 (EmpiricalDispersion=GD3)
 SCF Done: E(RM06) = -1940.76256983 A.U. after 18 cycles

5/2b

(SCRF)M06/BS1 (scrf=(solvent=1-butanol))
 Temperature 373.150 Kelvin. Pressure 1.00000 Atm.
 Zero-point correction= 0.233118 (Hartree/Particle)
 Thermal correction to Energy= 0.260371
 Thermal correction to Enthalpy= 0.261553
 Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.167705
 Sum of electronic and zero-point Energies= -1706.702918
 Sum of electronic and thermal Energies= -1706.675664
 Sum of electronic and thermal Enthalpies= -1706.674483
 Sum of electronic and thermal Free Energies= -1706.768331

(SCRF)M06+D3/BS2 (EmpiricalDispersion=GD3)
 SCF Done: E(RM06) = -1707.15908534 A.U. after 17 cycles

2b

```

-----
(SCRF)M06/BS1 (scrf=(solvent=1-butanol))
Temperature 373.150 Kelvin. Pressure 1.00000 Atm.
Zero-point correction= 0.225673 (Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy= 0.250633
Thermal correction to Enthalpy= 0.251815
Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.163070
Sum of electronic and zero-point Energies= -1245.927965
Sum of electronic and thermal Energies= -1245.903005
Sum of electronic and thermal Enthalpies= -1245.901823
Sum of electronic and thermal Free Energies= -1245.990567
-----
(SCRF)M06+D3/BS2 (EmpiricalDispersion=GD3)
SCF Done: E(RM06) = -1246.36071395 A.U. after 18 cycles
-----

```

1c

```

-----
(SCRF)M06/BS1 (scrf=(solvent=1-butanol))
Temperature 373.150 Kelvin. Pressure 1.00000 Atm.
Zero-point correction= 0.230998 (Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy= 0.259857
Thermal correction to Enthalpy= 0.261038
Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.161674
Sum of electronic and zero-point Energies= -2166.350145
Sum of electronic and thermal Energies= -2166.321286
Sum of electronic and thermal Enthalpies= -2166.320104
Sum of electronic and thermal Free Energies= -2166.419468
-----
(SCRF)M06+D3/BS2 (EmpiricalDispersion=GD3)
SCF Done: E(RM06) = -2166.81484135 A.U. after 17 cycles
-----

```

trans-1/5c

```

-----
(SCRF)M06/BS1 (scrf=(solvent=1-butanol))
Temperature 373.150 Kelvin. Pressure 1.00000 Atm.
Zero-point correction= 0.227897 (Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy= 0.256845
Thermal correction to Enthalpy= 0.258026
Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.158890
Sum of electronic and zero-point Energies= -2166.296507
Sum of electronic and thermal Energies= -2166.267559
Sum of electronic and thermal Enthalpies= -2166.266378
Sum of electronic and thermal Free Energies= -2166.365514
-----
(SCRF)M06+D3/BS2 (EmpiricalDispersion=GD3)
SCF Done: E(RM06) = -2166.75906773 A.U. after 17 cycles
-----

```

cis-1/5c

```

-----
(SCRF)M06/BS1 (scrf=(solvent=1-butanol))
Temperature 373.150 Kelvin. Pressure 1.00000 Atm.
Zero-point correction= 0.228572 (Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy= 0.257234
Thermal correction to Enthalpy= 0.258415
Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.160339
Sum of electronic and zero-point Energies= -2166.291624
Sum of electronic and thermal Energies= -2166.262962
Sum of electronic and thermal Enthalpies= -2166.261780
Sum of electronic and thermal Free Energies= -2166.359857
-----
(SCRF)M06+D3/BS2 (EmpiricalDispersion=GD3)
SCF Done: E(RM06) = -2166.75537071 A.U. after 18 cycles
-----

```

5c+

```

-----
(SCRF)M06/BS1 (scrf=(solvent=1-butanol))
Temperature 373.150 Kelvin. Pressure 1.00000 Atm.
Zero-point correction= 0.228293 (Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy= 0.254889
Thermal correction to Enthalpy= 0.256071
Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.164056
Sum of electronic and zero-point Energies= -1705.931042
Sum of electronic and thermal Energies= -1705.904446
Sum of electronic and thermal Enthalpies= -1705.903264
Sum of electronic and thermal Free Energies= -1705.995280
-----
(SCRF)M06+D3/BS2 (EmpiricalDispersion=GD3)
SCF Done: E(RM06) = -1706.38117680 A.U. after 17 cycles
-----

```

1d

```
(SCRF)M06/BS1 (scrf=(solvent=1-butanol))
Temperature 373.150 Kelvin. Pressure 1.00000 Atm.
Zero-point correction= 0.220825 (Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy= 0.251651
Thermal correction to Enthalpy= 0.252833
Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.148367
Sum of electronic and zero-point Energies= -2625.952828
Sum of electronic and thermal Energies= -2625.922001
Sum of electronic and thermal Enthalpies= -2625.920819
Sum of electronic and thermal Free Energies= -2626.025286
-----
```

```
(SCRF)M06+D3/BS2 (EmpiricalDispersion=GD3)
SCF Done: E(RM06) = -2626.41789747 A.U. after 18 cycles
-----
```

trans-1/5d

```
(SCRF)M06/BS1 (scrf=(solvent=1-butanol))
Temperature 373.150 Kelvin. Pressure 1.00000 Atm.
Zero-point correction= 0.218164 (Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy= 0.248723
Thermal correction to Enthalpy= 0.249905
Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.146981
Sum of electronic and zero-point Energies= -2625.895249
Sum of electronic and thermal Energies= -2625.864690
Sum of electronic and thermal Enthalpies= -2625.863508
Sum of electronic and thermal Free Energies= -2625.966432
-----
```

```
(SCRF)M06+D3/BS2 (EmpiricalDispersion=GD3)
SCF Done: E(RM06) = -2626.35937213 A.U. after 18 cycles
-----
```

cis-1/5d

```
(SCRF)M06/BS1 (scrf=(solvent=1-butanol))
Temperature 373.150 Kelvin. Pressure 1.00000 Atm.
Zero-point correction= 0.218961 (Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy= 0.249244
Thermal correction to Enthalpy= 0.250426
Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.148054
Sum of electronic and zero-point Energies= -2625.891761
Sum of electronic and thermal Energies= -2625.861478
Sum of electronic and thermal Enthalpies= -2625.860296
Sum of electronic and thermal Free Energies= -2625.962668
-----
```

```
(SCRF)M06+D3/BS2 (EmpiricalDispersion=GD3)
SCF Done: E(RM06) = -2626.35731407 A.U. after 18 cycles
-----
```

5d*

```
(SCRF)M06/BS1 (scrf=(solvent=1-butanol))
Temperature 373.150 Kelvin. Pressure 1.00000 Atm.
Zero-point correction= 0.218406 (Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy= 0.246588
Thermal correction to Enthalpy= 0.247769
Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.151587
Sum of electronic and zero-point Energies= -2165.527035
Sum of electronic and thermal Energies= -2165.498853
Sum of electronic and thermal Enthalpies= -2165.497671
Sum of electronic and thermal Free Energies= -2165.593854
-----
```

```
(SCRF)M06+D3/BS2 (EmpiricalDispersion=GD3)
SCF Done: E(RM06) = -2165.97877257 A.U. after 17 cycles
-----
```

(1) Fernández J. J.; Fernández A.; López-Torres M.; Vázquez-García D.; Rodríguez A.; Varela A.; Vila J. M. *J. Organomet. Chem.* **2009**, 694, 2234-2245.

APÉNDICES II: AUTOENSAMBLADOS SUPRAMOLECULARES DIRIGIDOS POR CENTROS METÁLICOS DE Pd(II) Y Pt(II) DERIVADOS DE CARBENOS N-HETEROCÍCLICOS

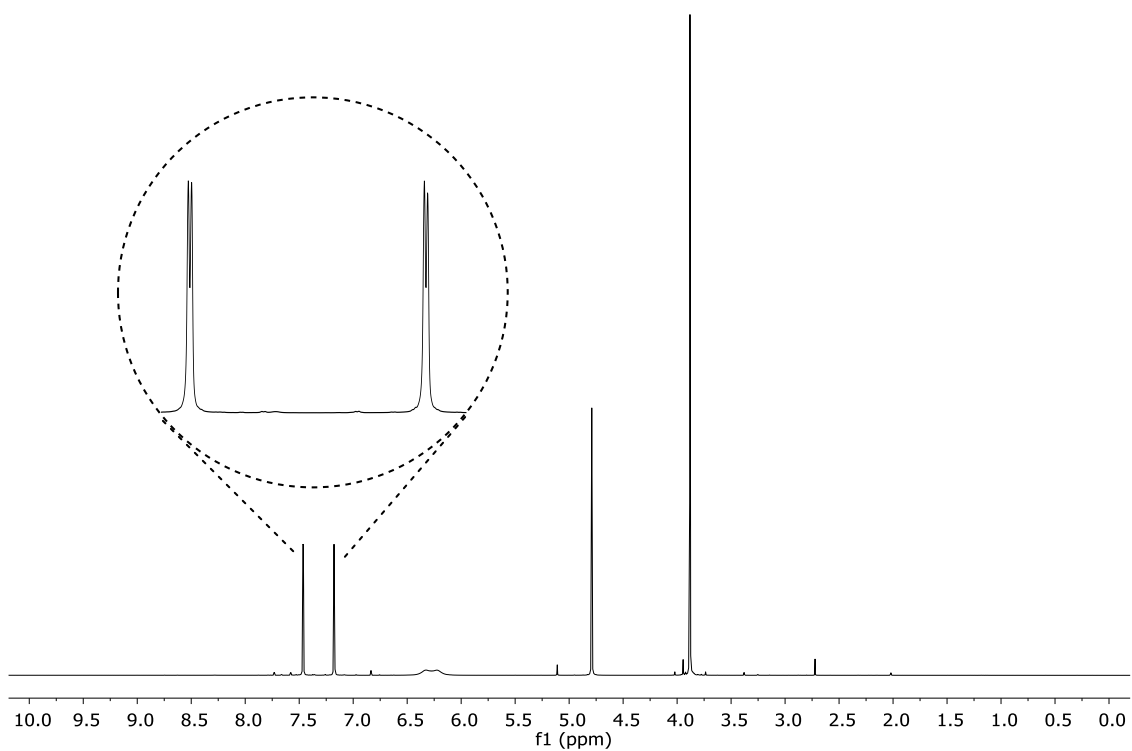
ÍNDICE

1. ESPECTROS DE RMN	157
1.1. Carbeno 6(Pd)·2NO₃.....	157
1.2. Carbeno 6(Pt)·2NO₃	160
1.3. Complejo 9·2NO₃.....	163
1.4. Complejo 10·2NO₃.....	168
1.3. Metalociclo R1·6NO₃.....	170
1.4. Metalociclo R2·6NO₃.....	177
1.5. Metalociclo R3·8NO₃.....	183
1.6. Metalociclo R4·8NO₃.....	188
1.7. Metalociclo R5·6NO₃.....	193
1.8. Metalociclo R6·6NO₃.....	200
1.9. Metalociclo R7·8NO₃.....	207
1.10. Metalociclo R8·8NO₃.....	212
1.11. Complejo de inclusión R1⊂12·6NO₃	219
1.12. Complejo de inclusión R2⊂12·6NO₃	225
1.13. Complejo de inclusión R3⊂(12)₂·8NO₃.....	229
1.14. Complejo de inclusión R5⊂12·6NO₃	233
1.15. Complejo de inclusión R6⊂12·6NO₃	235
1.16. Complejo de inclusión R7⊂(12)₂·8NO₃.....	237
1.17. Tablas de desplazamientos químicos de RMN de ¹H	239
2. ESPECTROS DE MASAS	241
2.1. Carbeno 6(Pd)·2NO₃.....	241
2.2. Carbeno 6(Pt)·2NO₃	243
2.3. Complejo 9·2PF₆.....	245
2.4. Complejo 10·2PF₆.....	247
3. DATOS CRISTALOGRAFICOS.....	249
3.1. Complejo 9·2PF₆.....	251
3.2. Complejo 10·2PF₆.....	253
3.3. Metalociclo R3·8PF₆	255
3.4. Metalociclo R6·2Br·4NO₃.	256
4. EXPERIMENTOS JOB PLOT	259

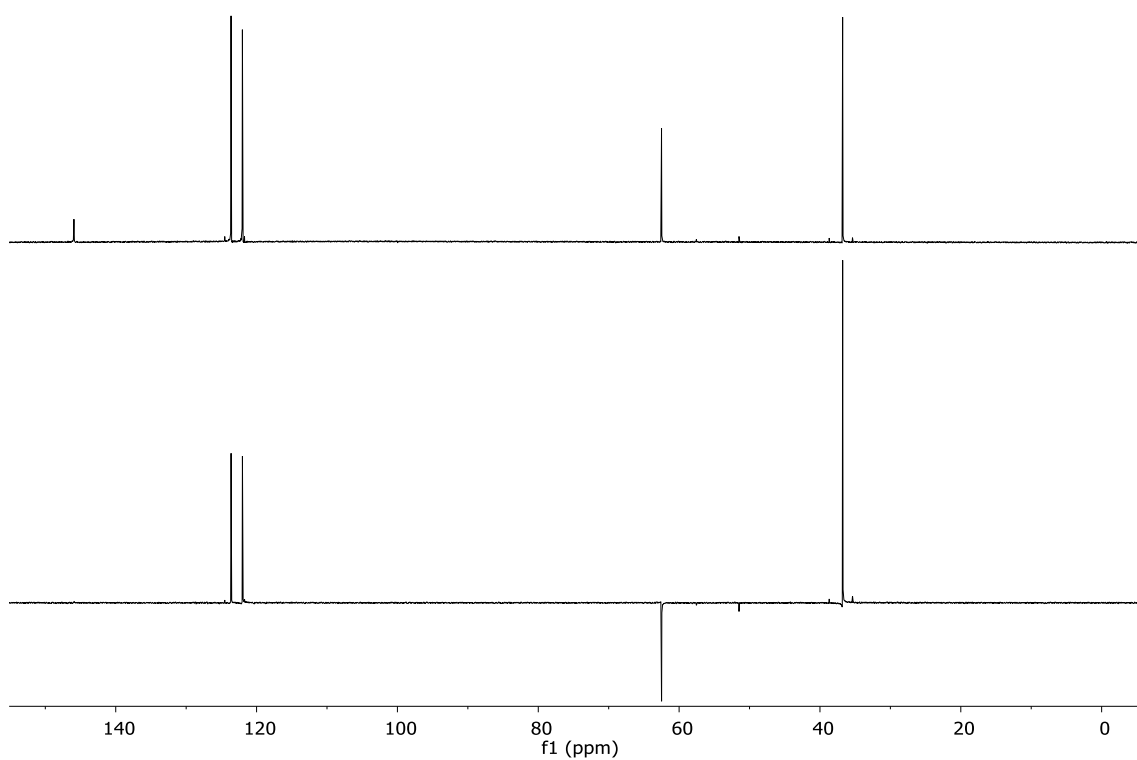
4.1 Complejo de inclusión R5C12 ·6NO ₃	259
4.2 Complejo de inclusión R6C12 ·6NO ₃	260
4.3 Complejo de inclusión R7C12 ·8NO ₃	261
5. DETERMINACIÓN DE LA CONSTANTE DE ASOCIACIÓN (K _a) A TRAVÉS DEL MÉTODO DE DILUCIÓN UV-VIS.....	262
5.1. Complejo de inclusión R5C12 ·6NO ₃	262
5.2. Complejo de inclusión R6C12 ·6NO ₃	265
5.3. Complejo de inclusión R7C(12)₂ ·8NO ₃	267
6. ARCHIVOS DE SALIDA DE LOS CÁLCULOS DFT PARA LOS COMPLEJOS 9 Y 11	270
6.1. Complejo 9⁺²	270
6.2. Complejos sin-11⁺⁴ y anti-11⁺⁴	275

1. ESPECTROS DE RMN

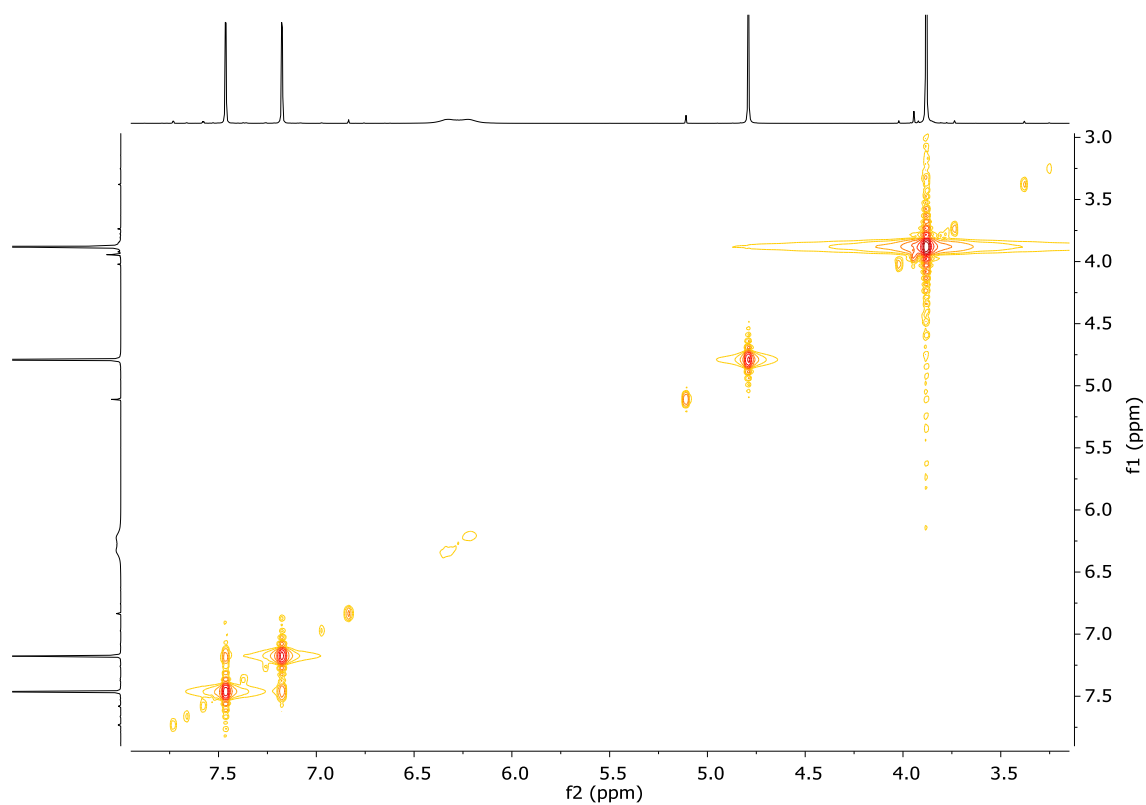
1.1. Carbeno **6(Pd)**·2NO₃



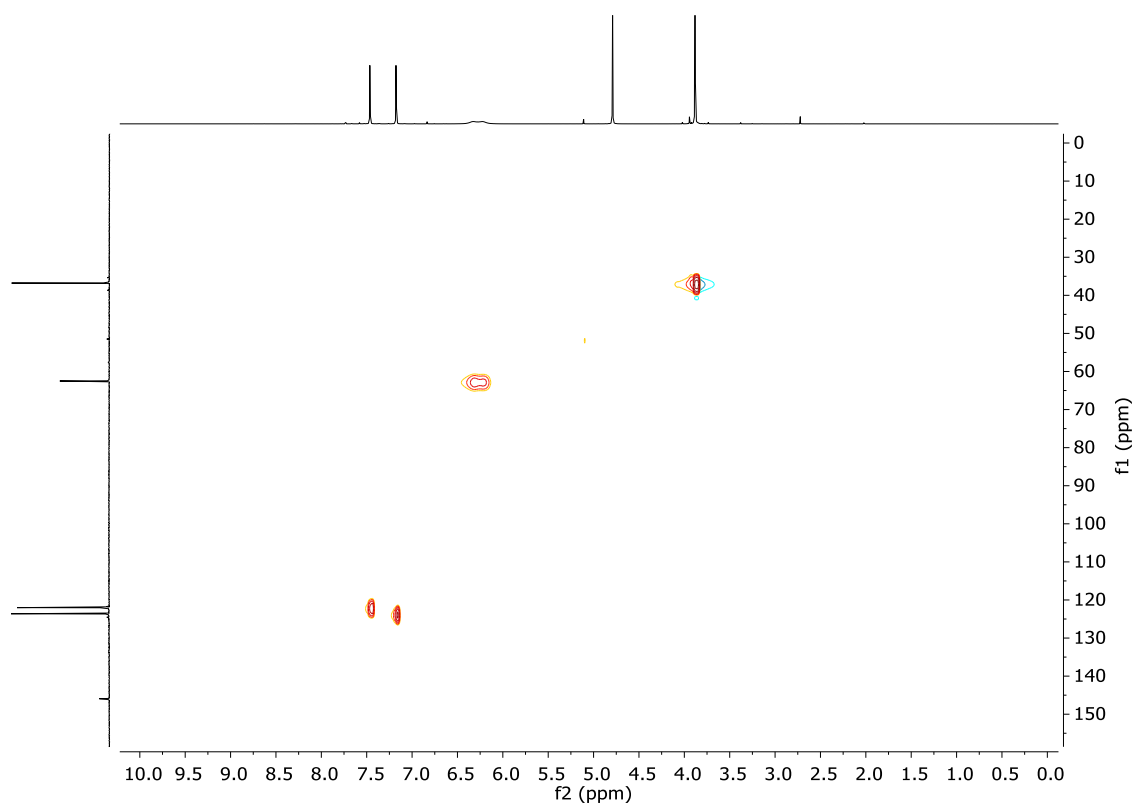
Espectro de RMN de ¹H (500 MHz, D₂O) de **6(Pd)**·2NO₃.



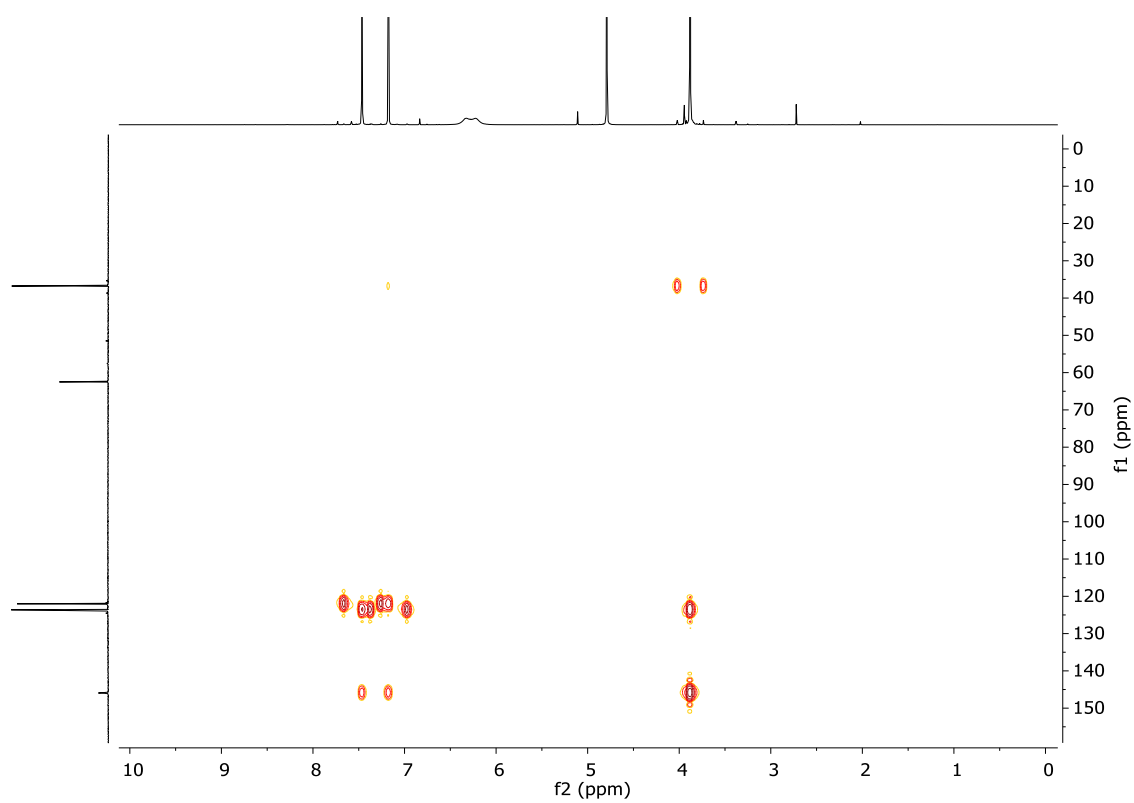
Espectro de RMN de ¹³C y DEPT (125 MHz, D₂O) de **6(Pd)**·2NO₃.



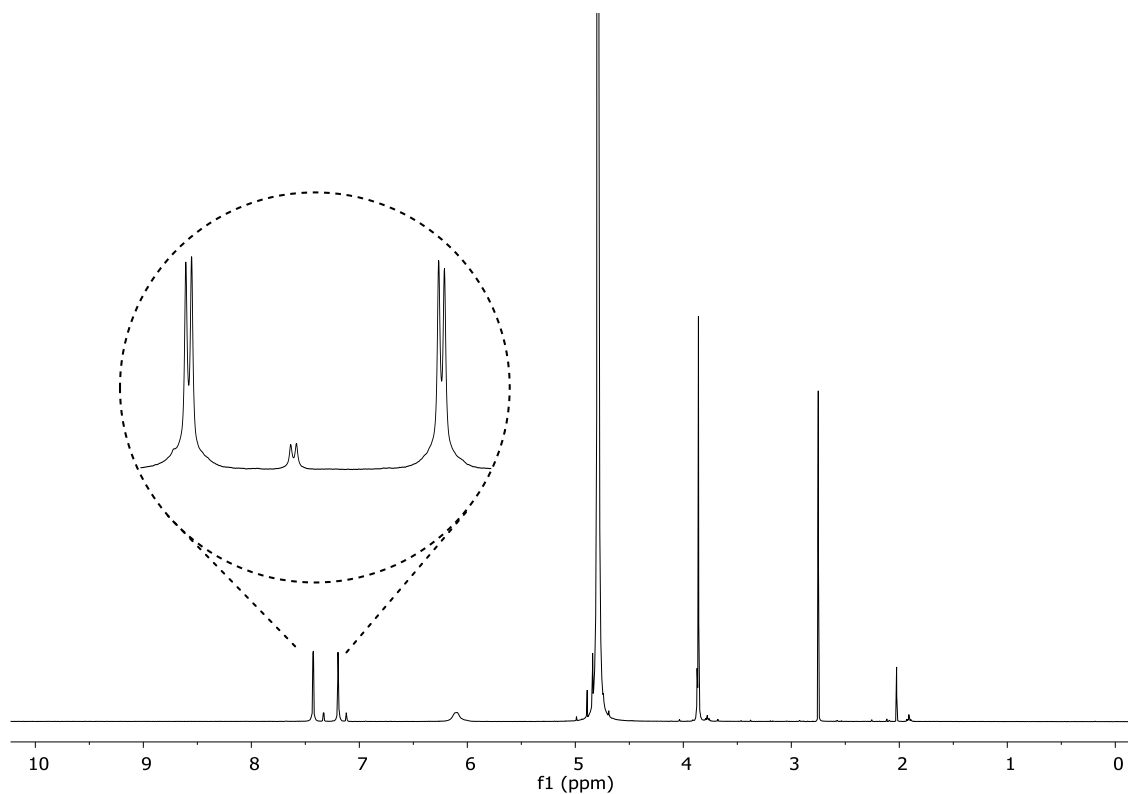
Espectro COSY (500 MHz, D₂O) de **6(Pd)·2NO₃**.



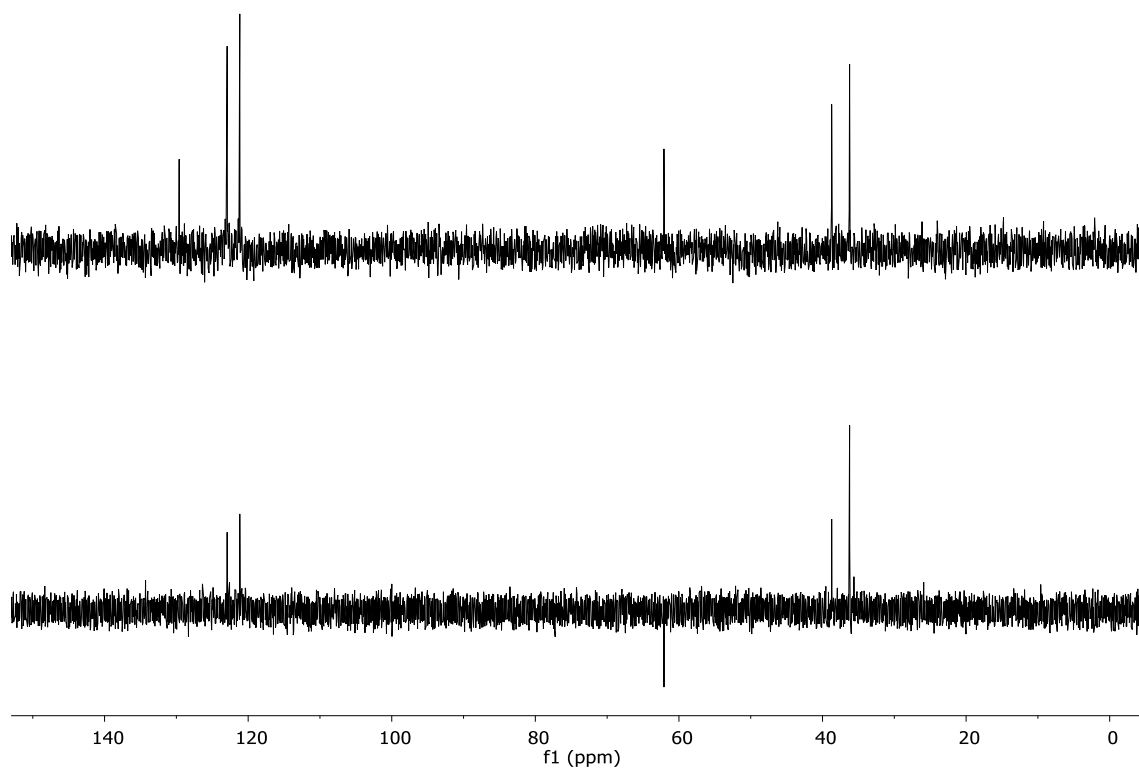
Espectro HSQC (125 y 500 MHz, D₂O) de **6(Pd)·2NO₃**.

Espectro HMBC (125 y 500 MHz, D_2O) de **6(Pd)**· 2NO_3 .

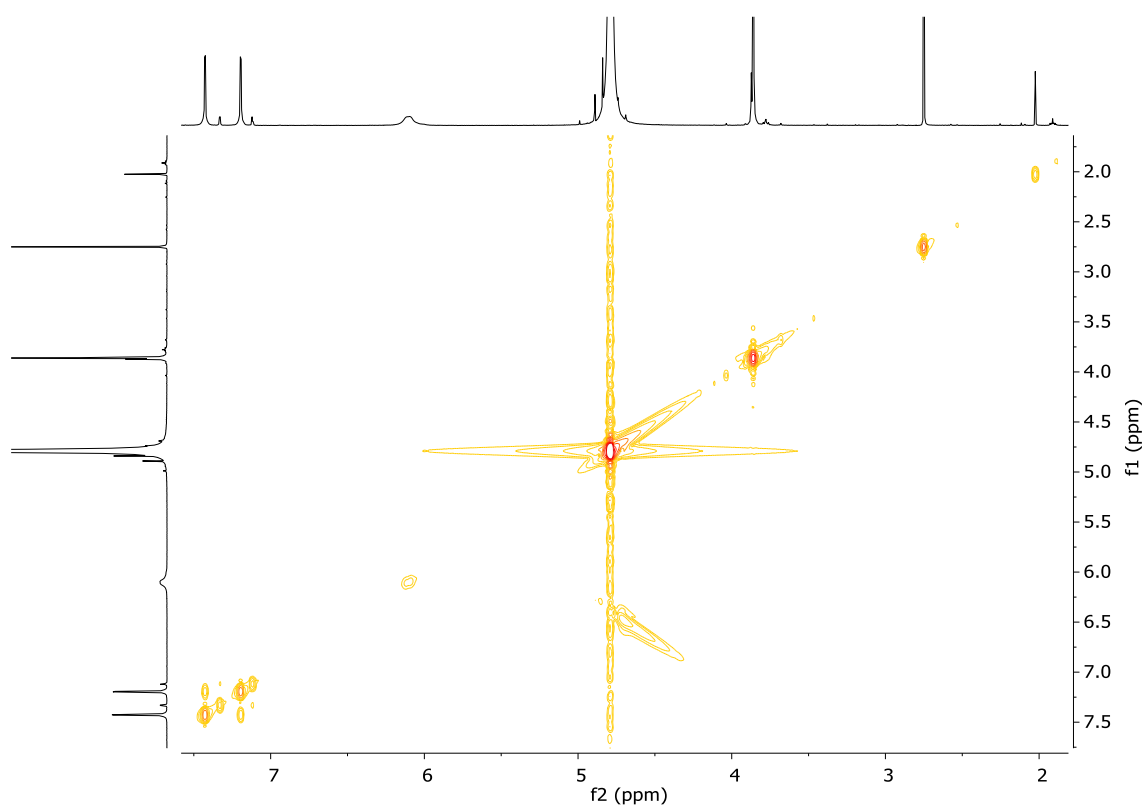
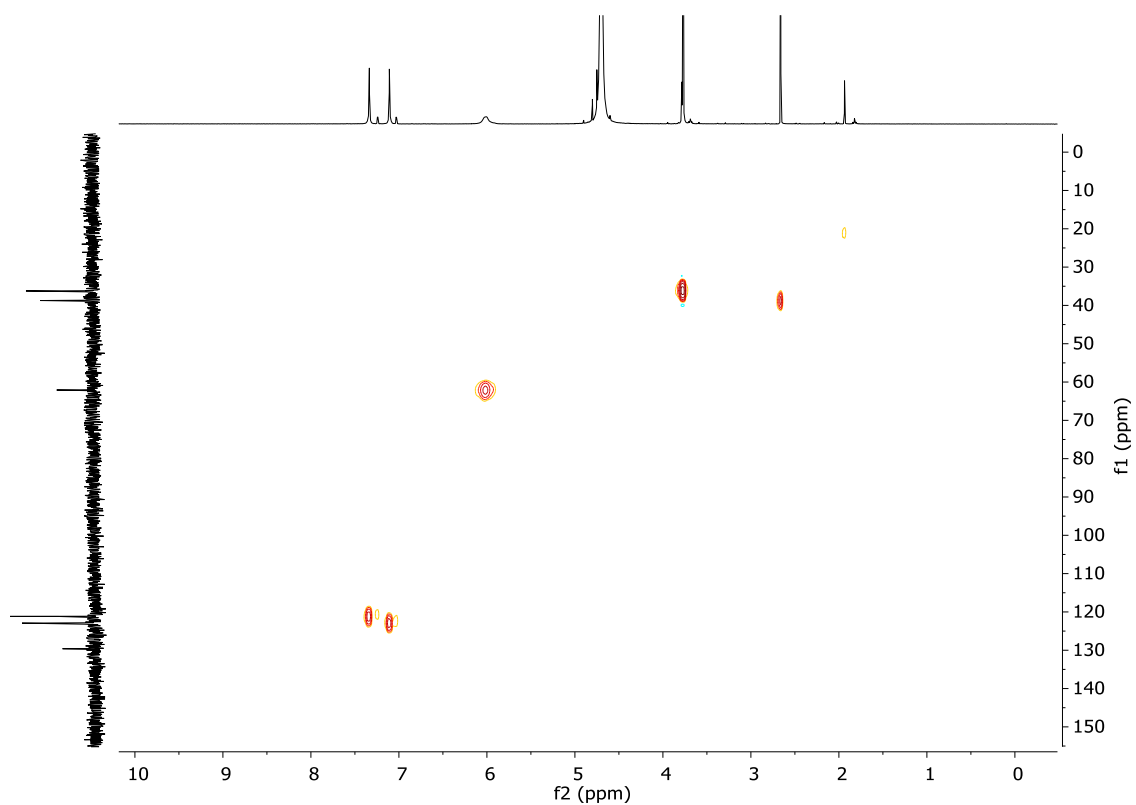
1.2. Carbeno $6(\text{Pt}) \cdot 2\text{NO}_3$

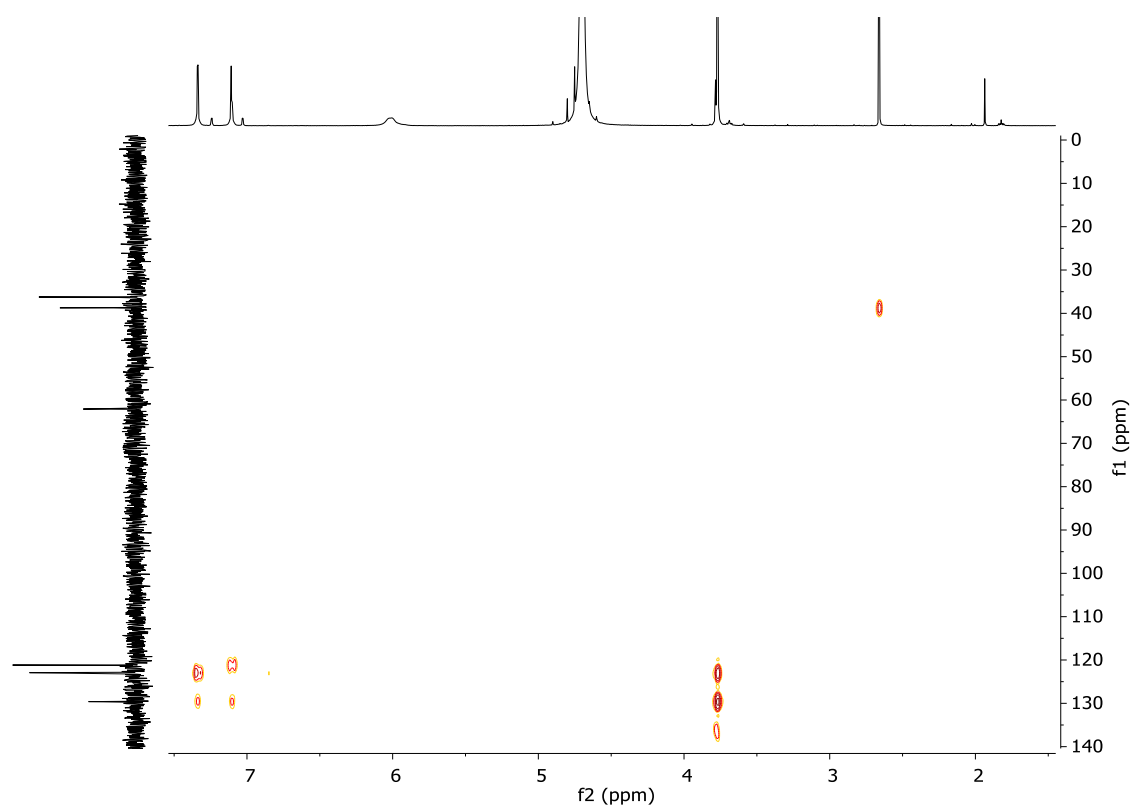


Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, D_2O) de $6(\text{Pt}) \cdot 2\text{NO}_3$.

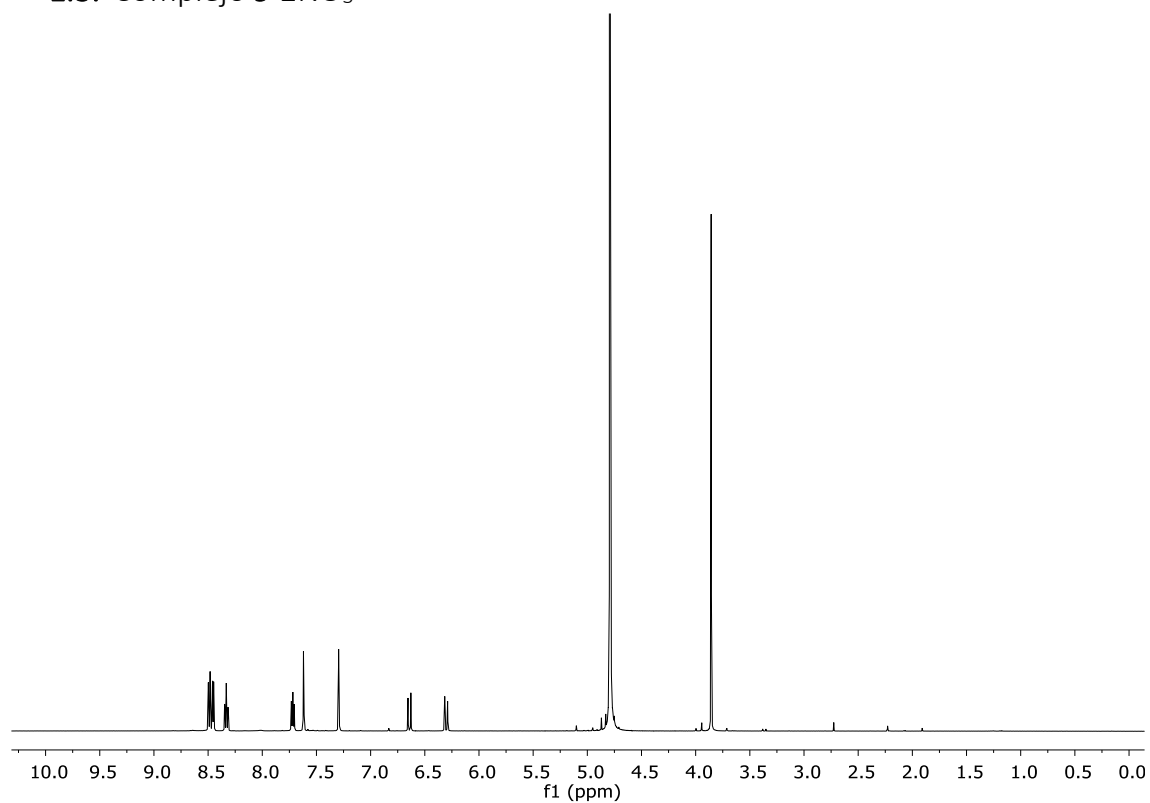
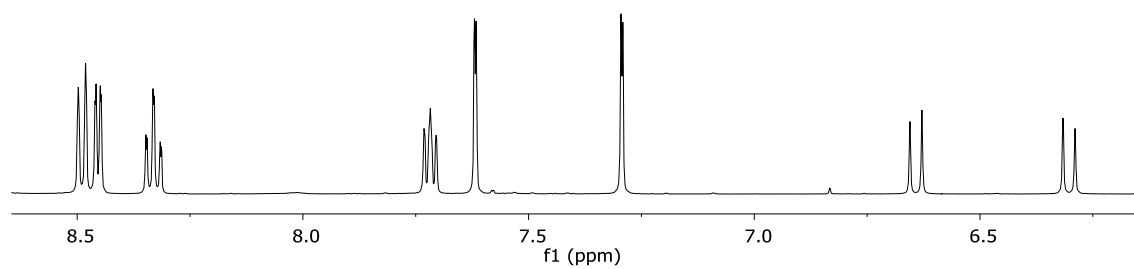


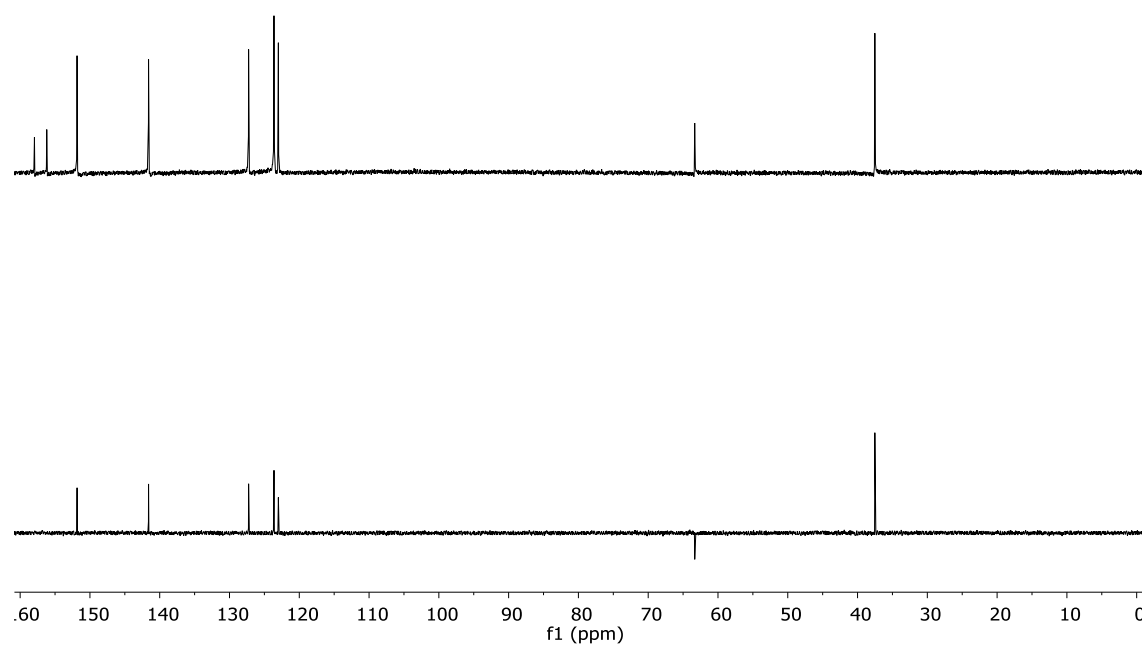
Espectro de RMN de ^{13}C NMR y DEPT (125 MHz, D_2O) de $6(\text{Pt}) \cdot 2\text{NO}_3$.

Espectro COSY (500 MHz, D₂O) de **6(Pt)·2NO₃**.Espectro HSQC (125 y 500 MHz, D₂O) de **6(Pt)·2NO₃**.

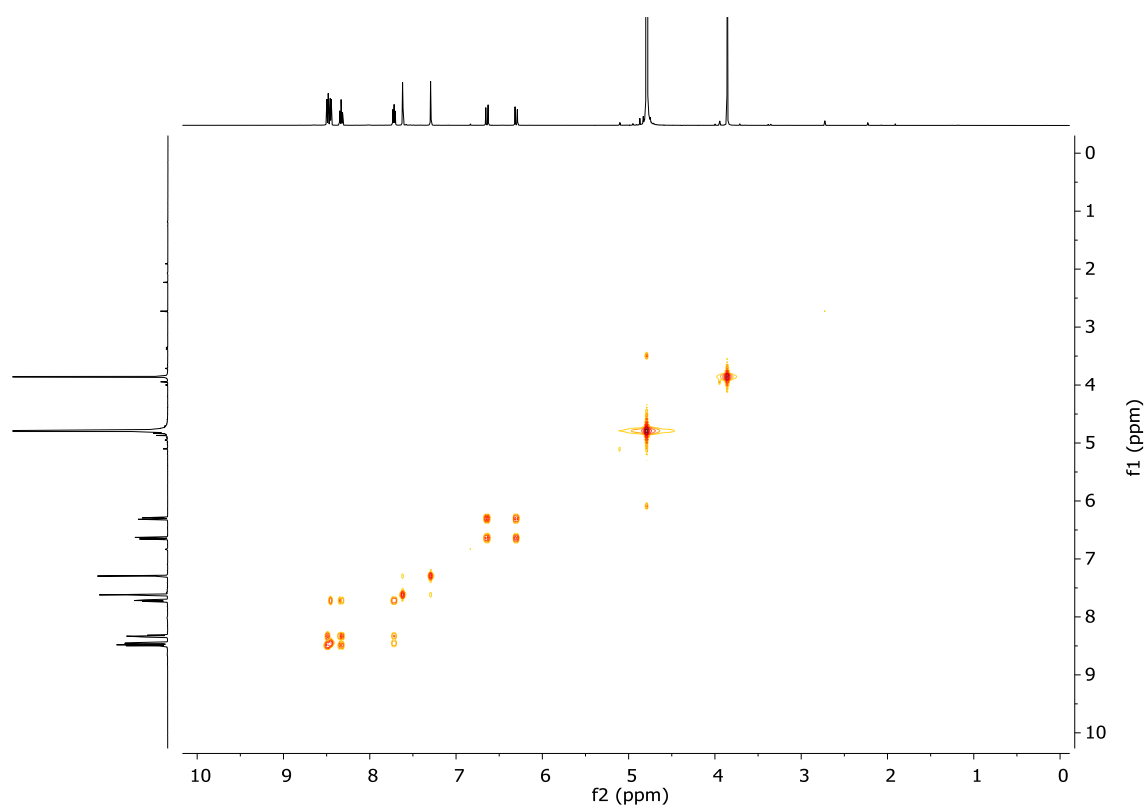


Espectro HMBC (125 y 500 MHz, D₂O) de **6(Pt)·2NO₃**.

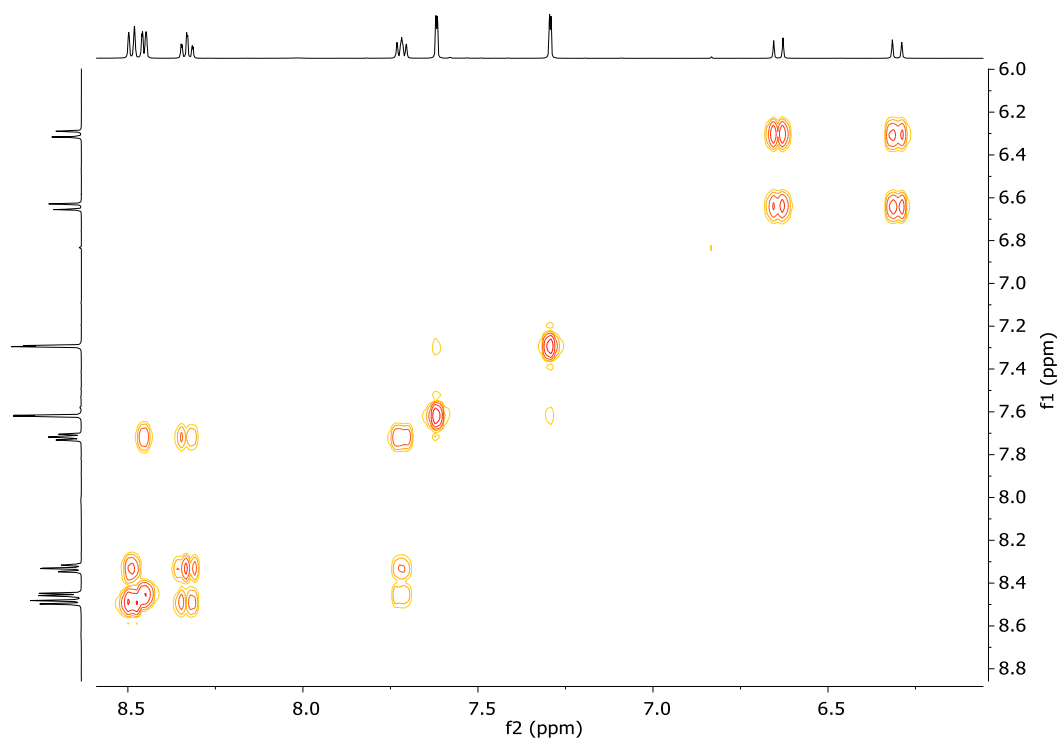
1.3. Complejo $9 \cdot 2\text{NO}_3$ Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, D_2O) de $9 \cdot 2\text{NO}_3$.Espectro de RMN de ^1H ampliado (500 MHz, D_2O) de $9 \cdot 2\text{NO}_3$



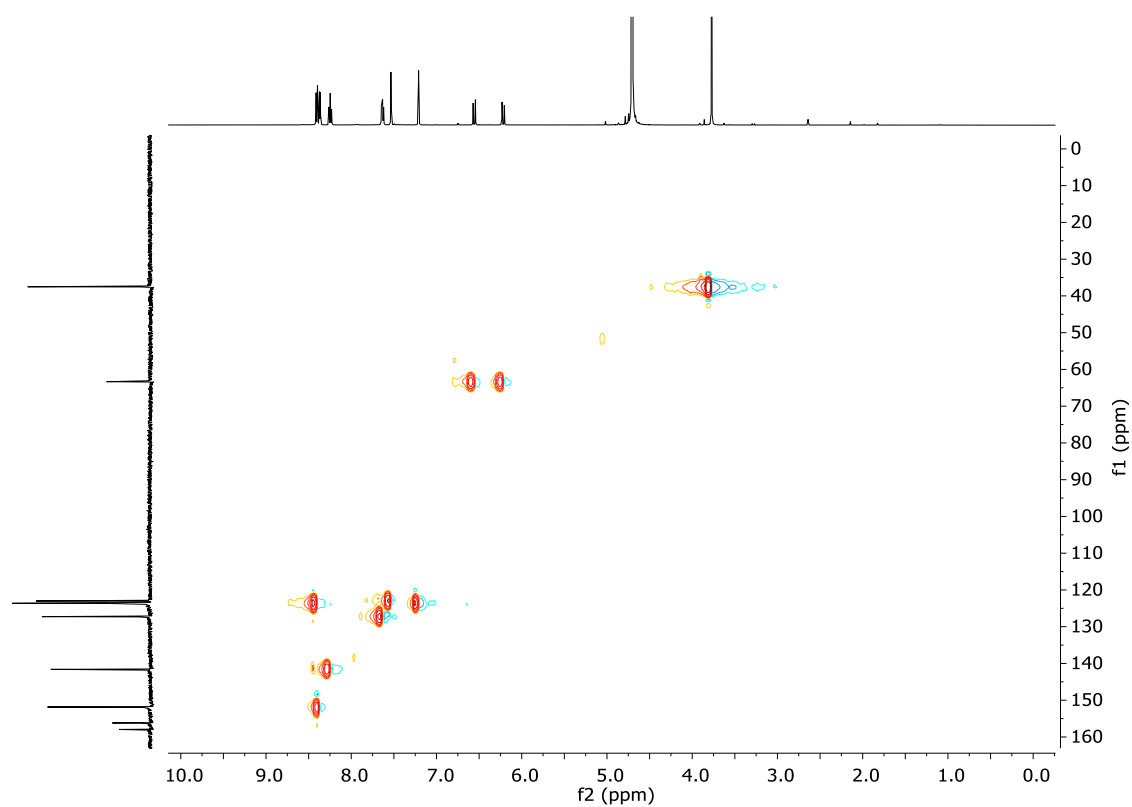
Espectro de RMN de ^{13}C NMR y DEPT (125 MHz, D_2O) de $9 \cdot 2\text{NO}_3$



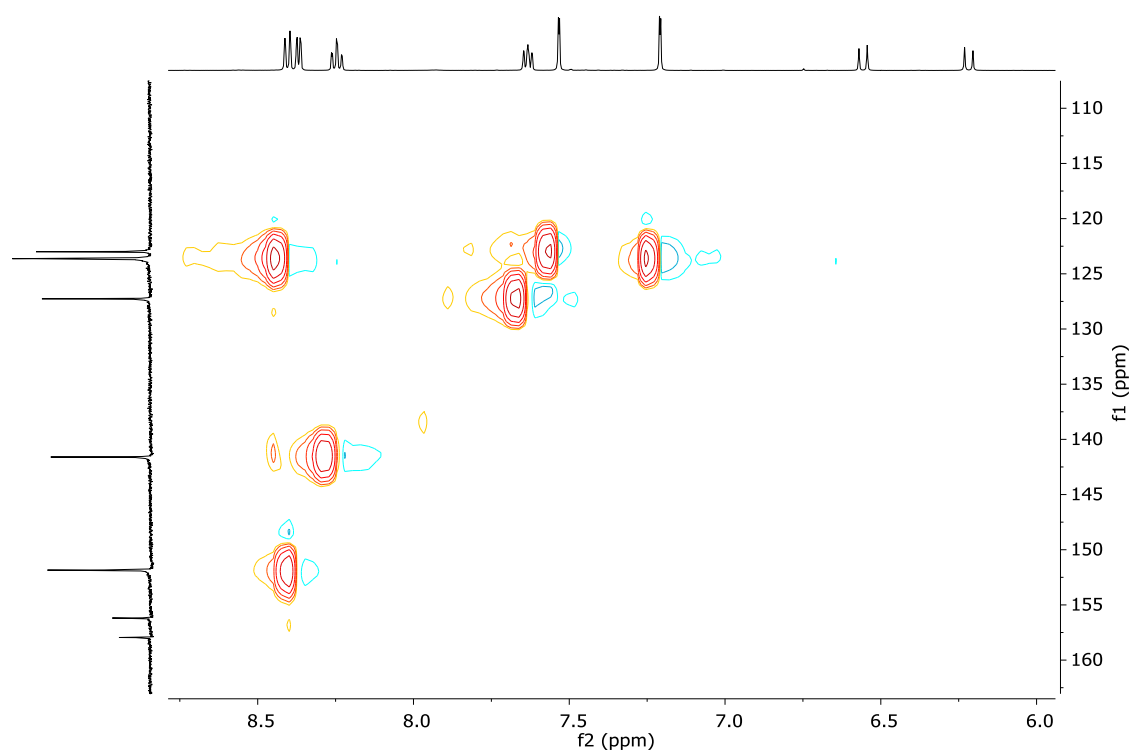
Espectro COSY (500 MHz, D₂O) de 9-2NO₃



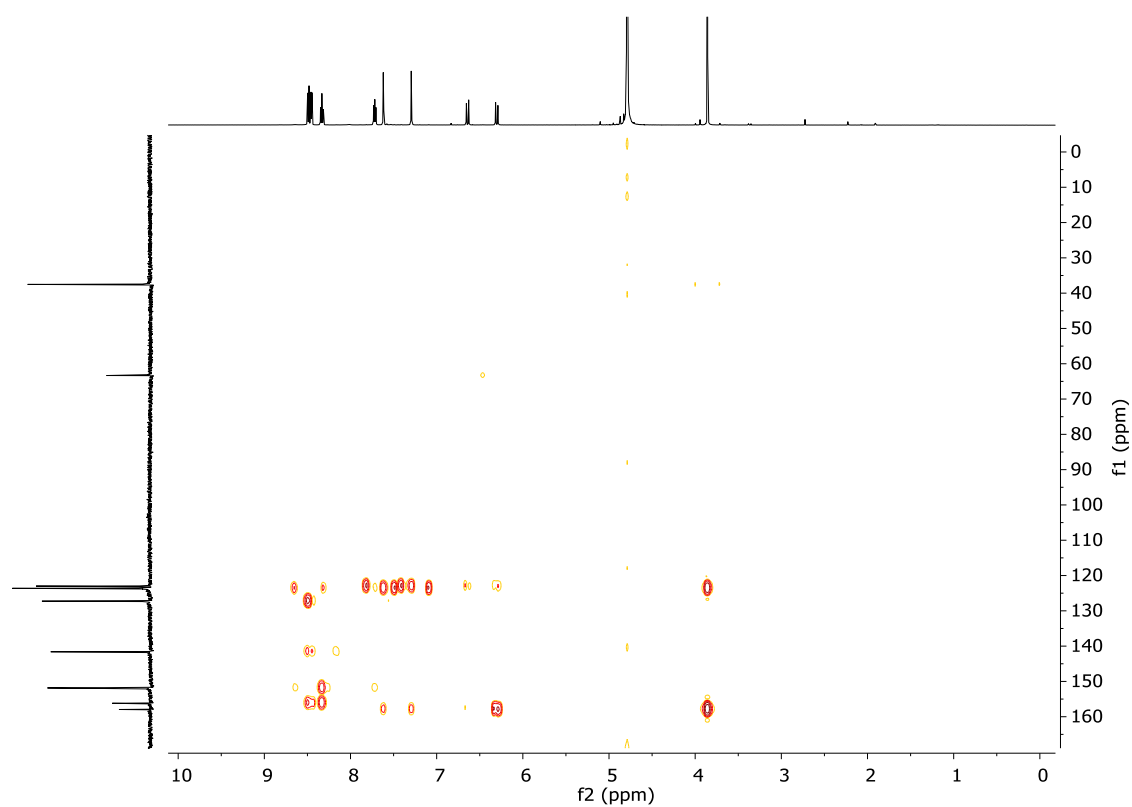
Espectro COSY ampliado (500 MHz, D₂O) de 9-2NO₃



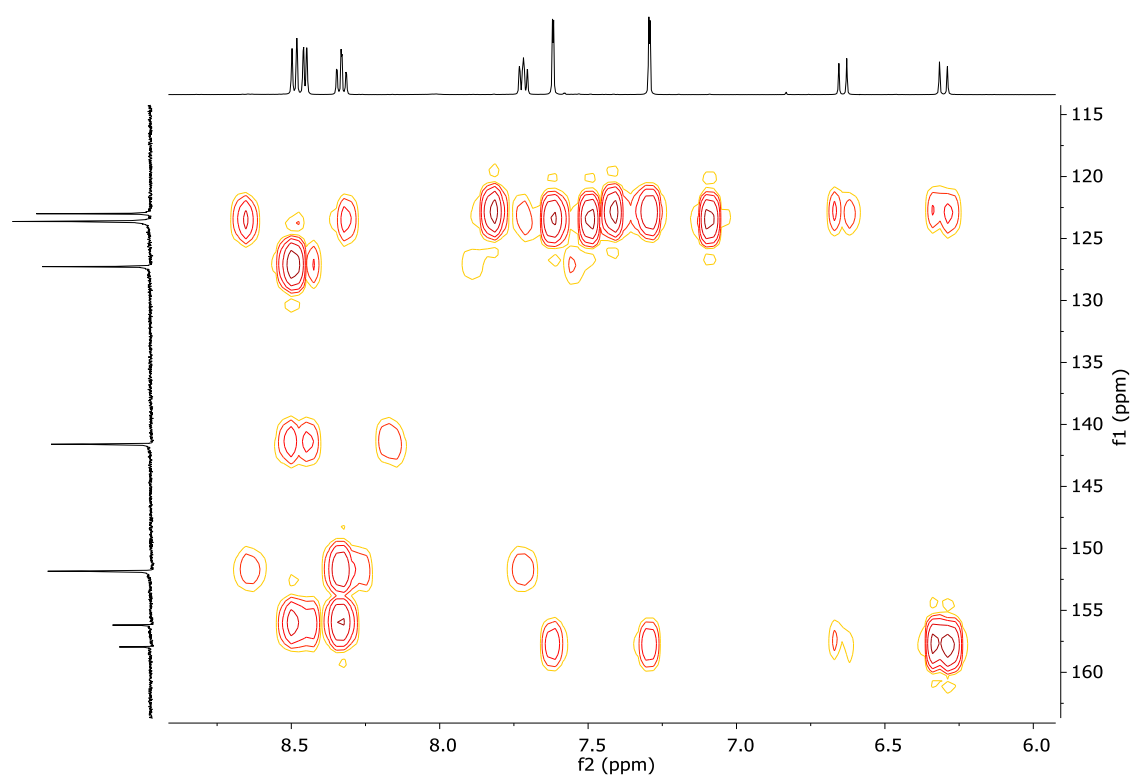
Espectro HSQC (125 y 500 MHz, D₂O) de **9·2NO₃**



Espectro HSQC ampliado (125 y 500 MHz, D₂O) de **9·2NO₃**

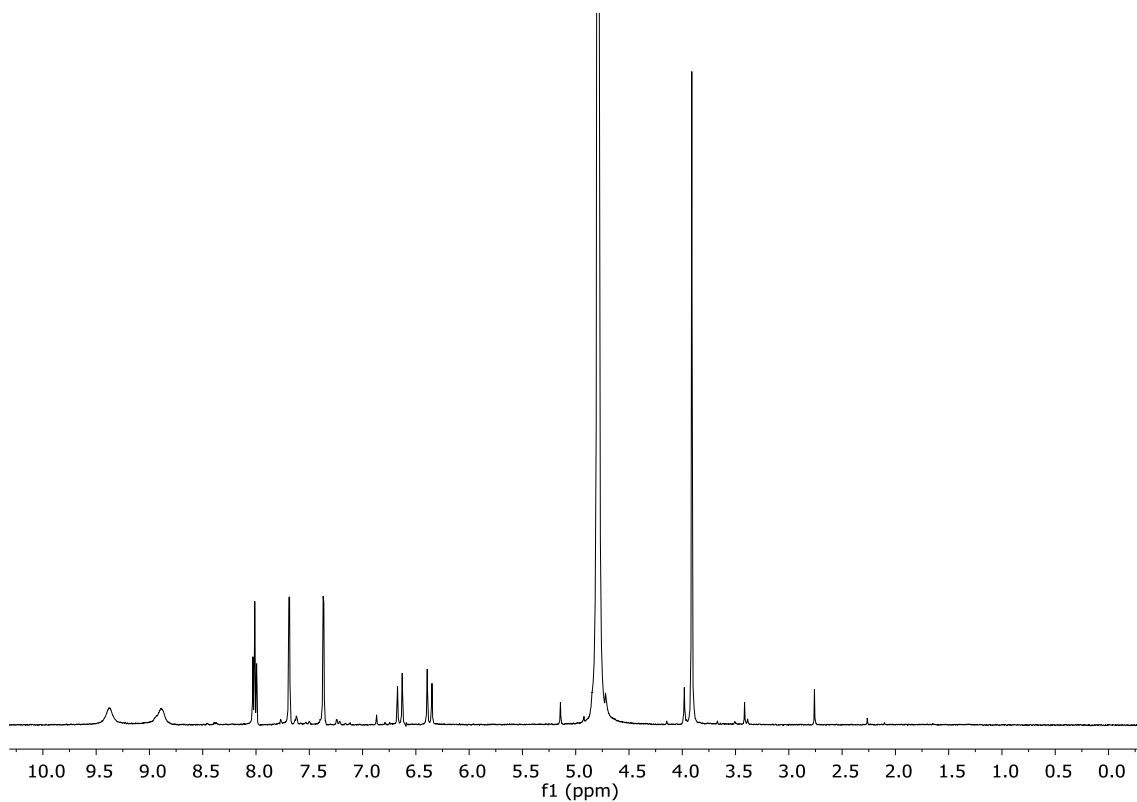


Espectro HMBC (125 y 500 MHz, D₂O) de 9•2NO₃

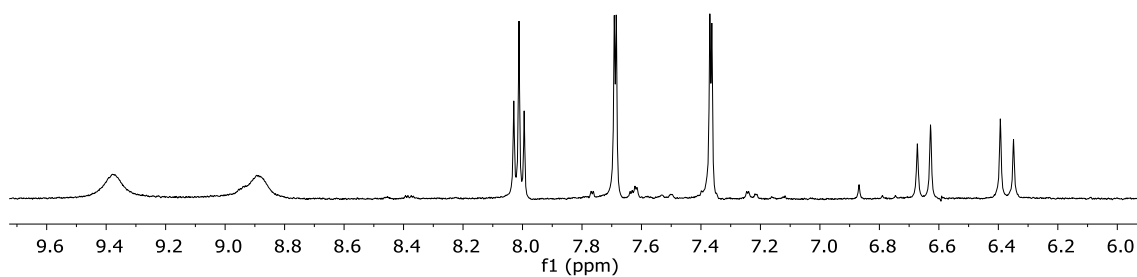


Espectro HMBC ampliado (125 y 500 MHz, D₂O) de 9•2NO₃

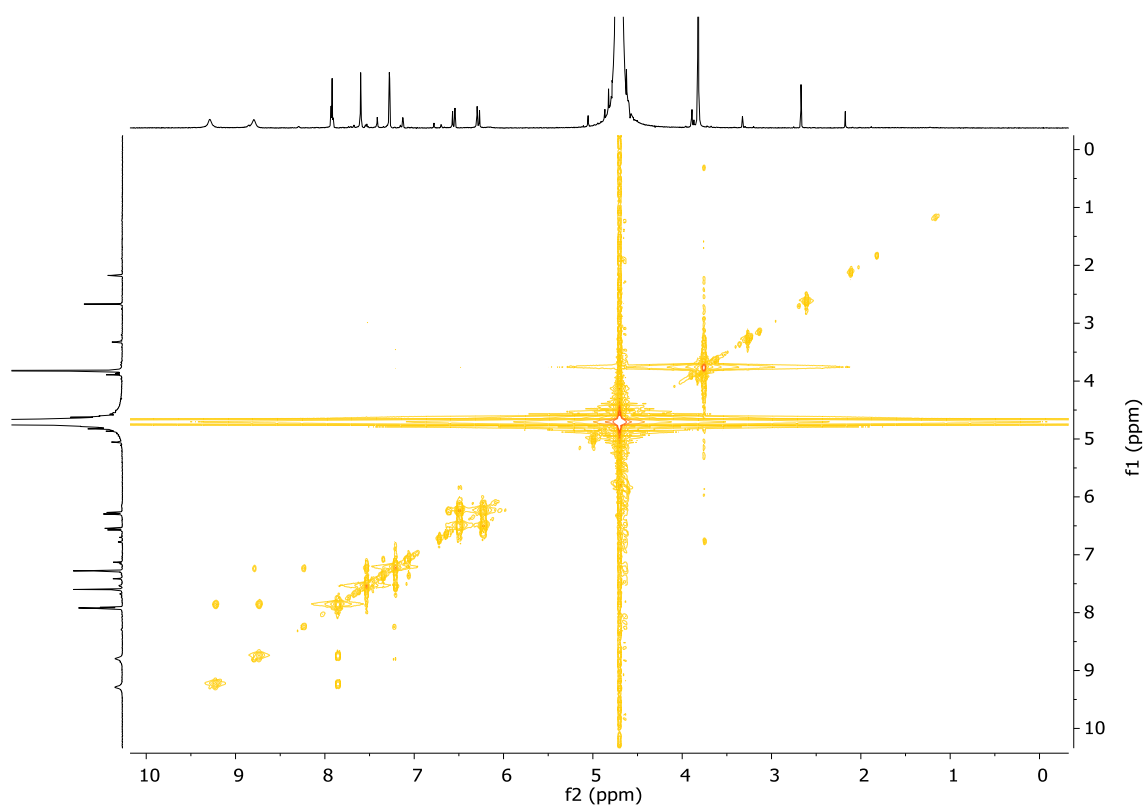
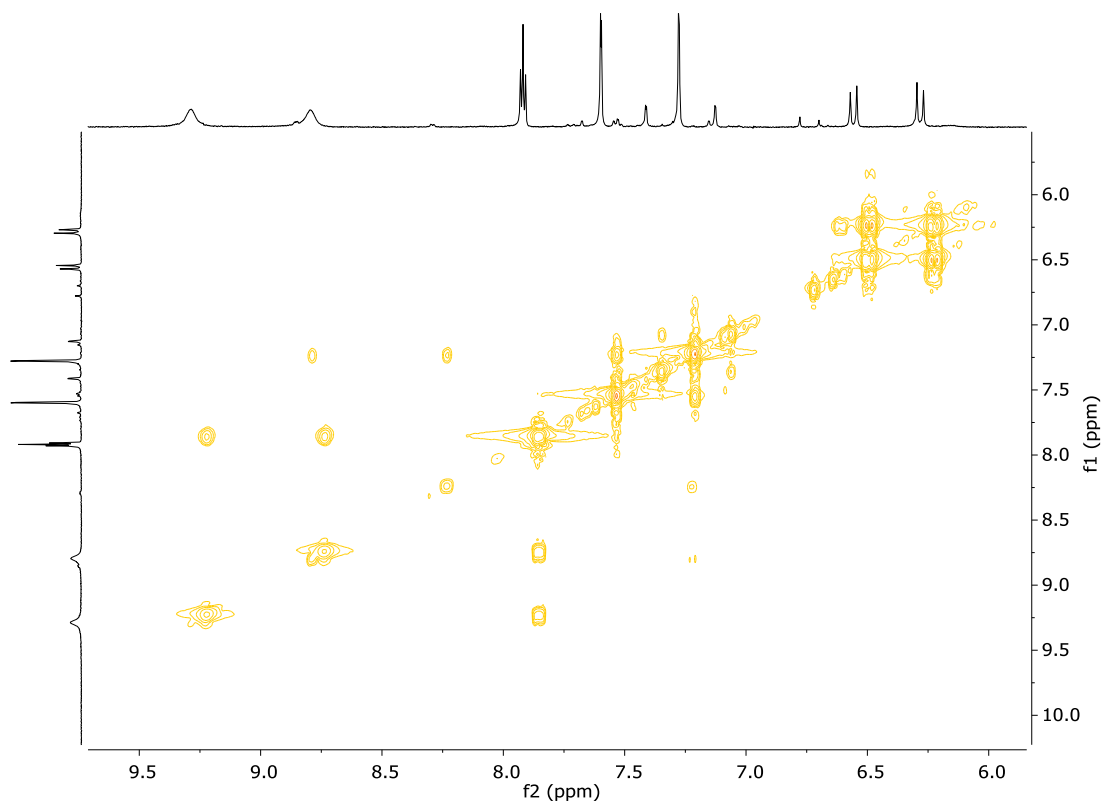
1.4. Complejo $10 \cdot 2\text{NO}_3$



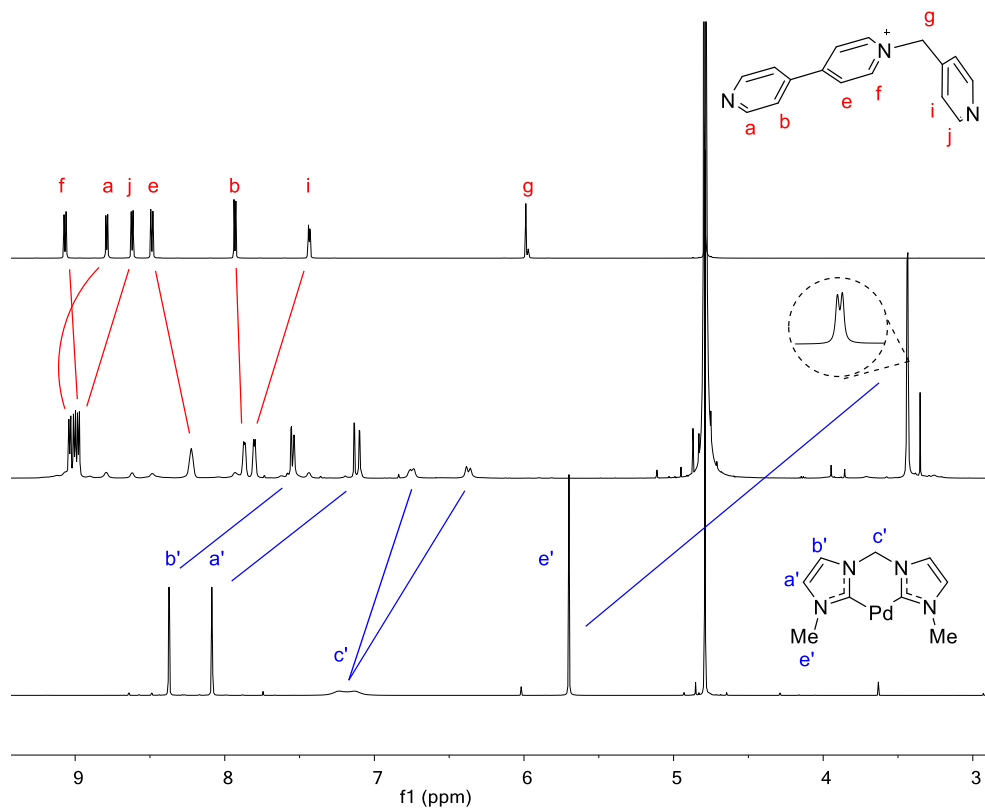
Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, D_2O) de $10 \cdot 2\text{NO}_3$



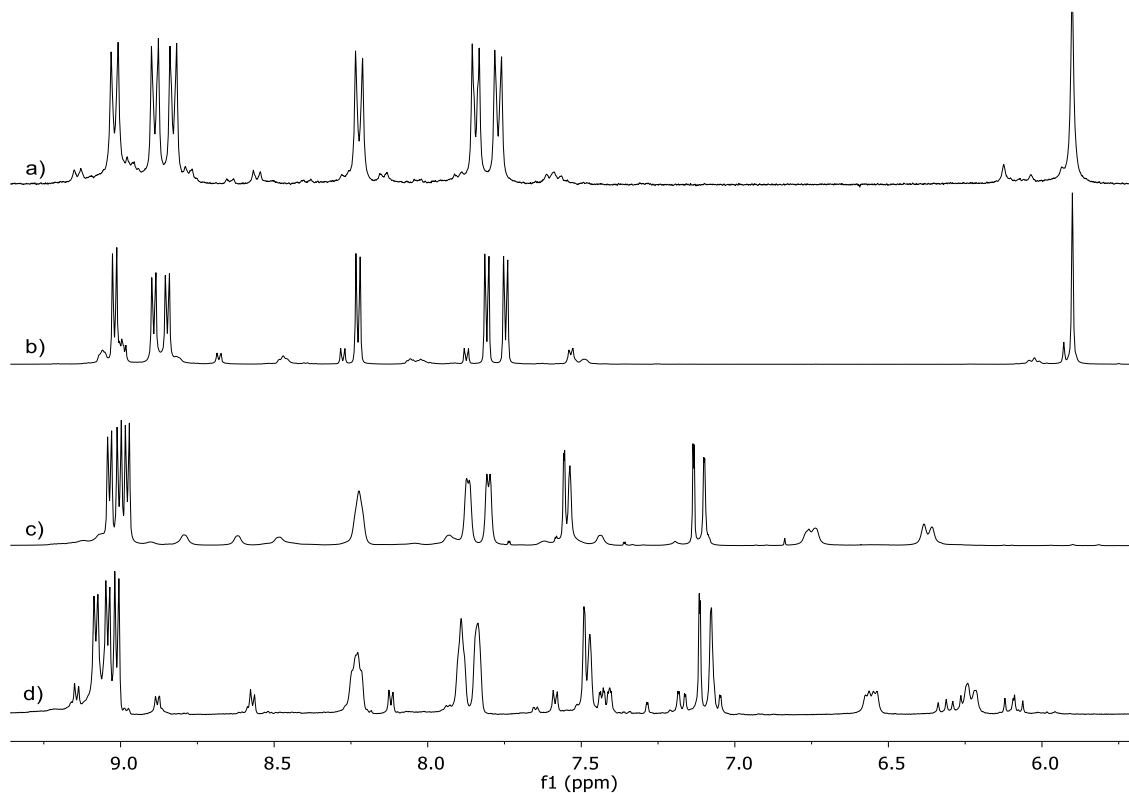
Espectro de RMN de ^1H ampliado (500 MHz, D_2O) de $10 \cdot 2\text{NO}_3$

Espectro COSY (500 MHz, D₂O) de **10·2NO₃**Espectro COSY ampliado (500 MHz, D₂O) de **10·2NO₃**

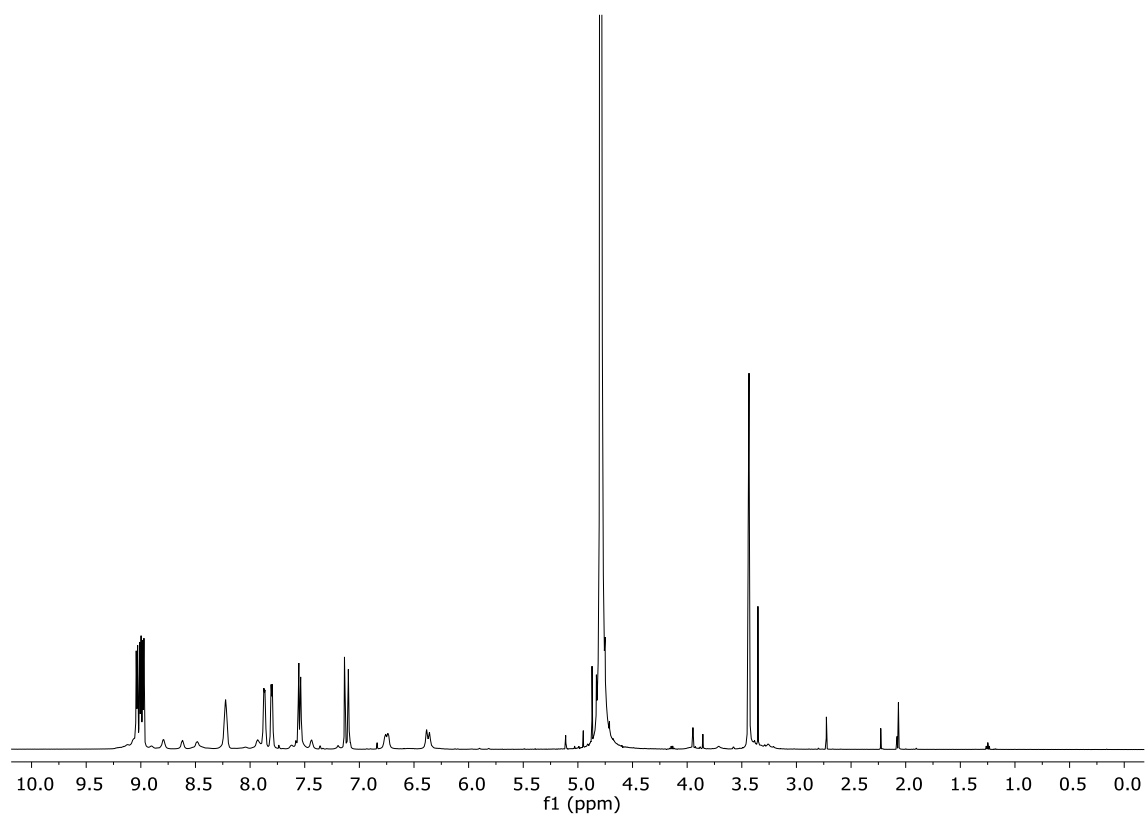
1.3. Metalociclo $\mathbf{R1} \cdot 6\text{NO}_3$



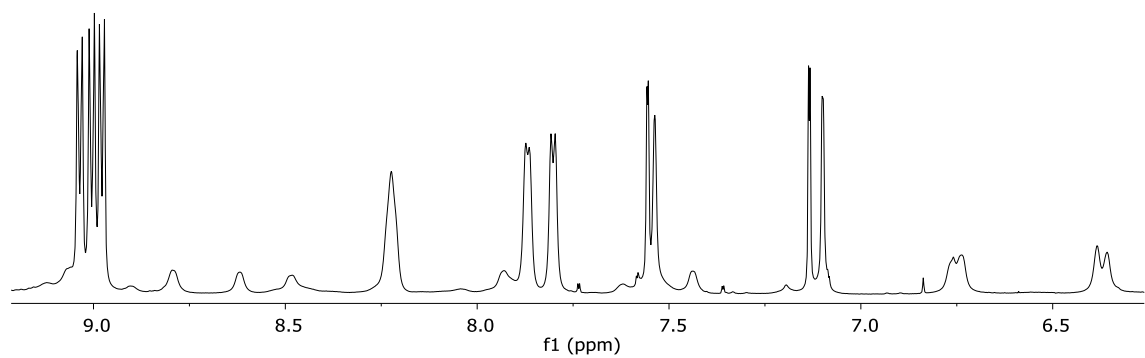
Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, D_2O) de **1** (arriba), **$\mathbf{R1} \cdot 6\text{NO}_3$** (centro) y **$\mathbf{6(Pd)} \cdot 2\text{NO}_3$** (abajo).



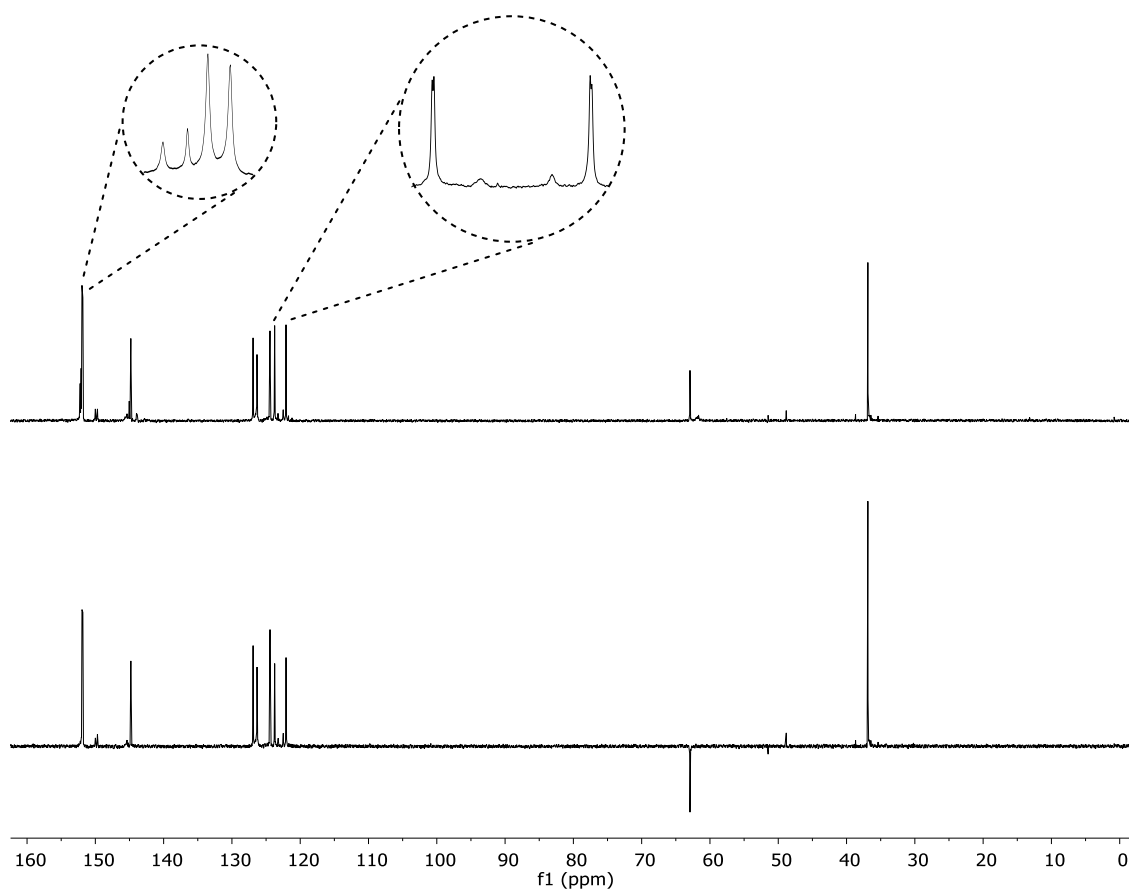
Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, D_2O) del metalociclo derivado del **1** con diferentes esquinas metálicas: a) **$\mathbf{5(Pd)} \cdot 2\text{NO}_3$** , b) **$\mathbf{5(Pt)} \cdot 2\text{NO}_3$** , c) **$\mathbf{6(Pd)} \cdot 2\text{NO}_3$** y d) **$\mathbf{6(Pt)} \cdot 2\text{NO}_3$** .



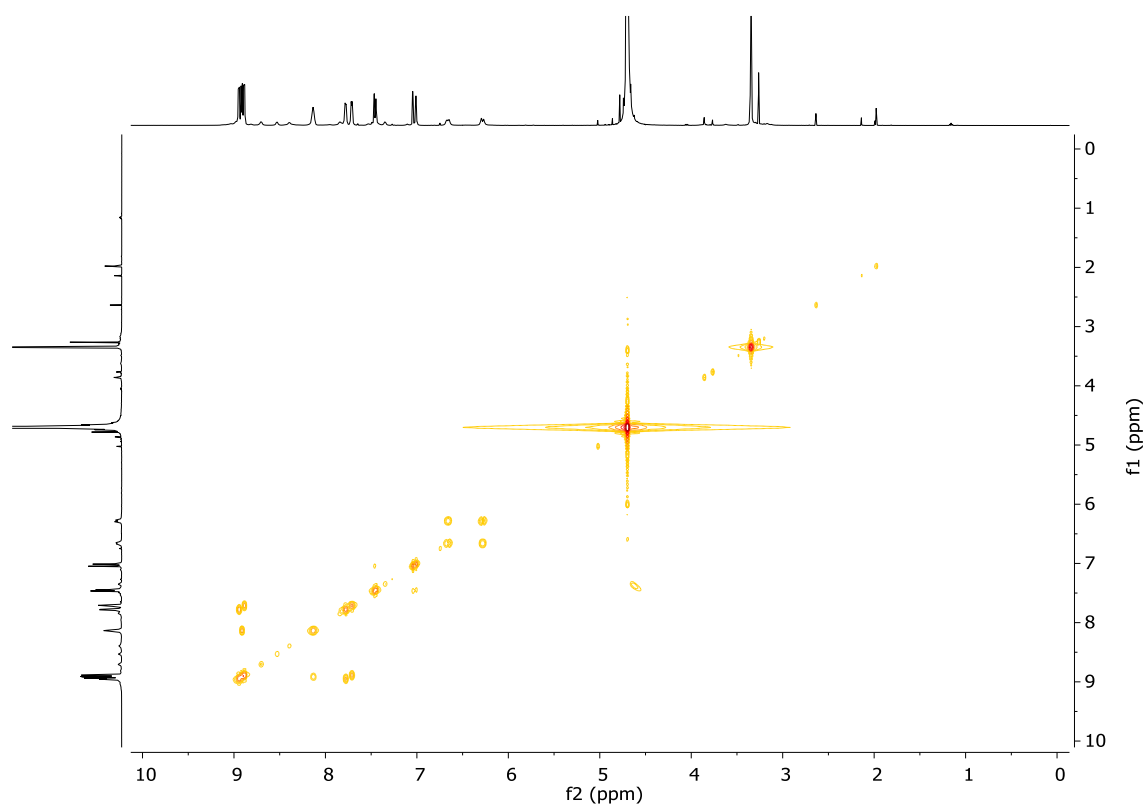
Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, D_2O) de $\text{R1}\cdot 6\text{NO}_3$.



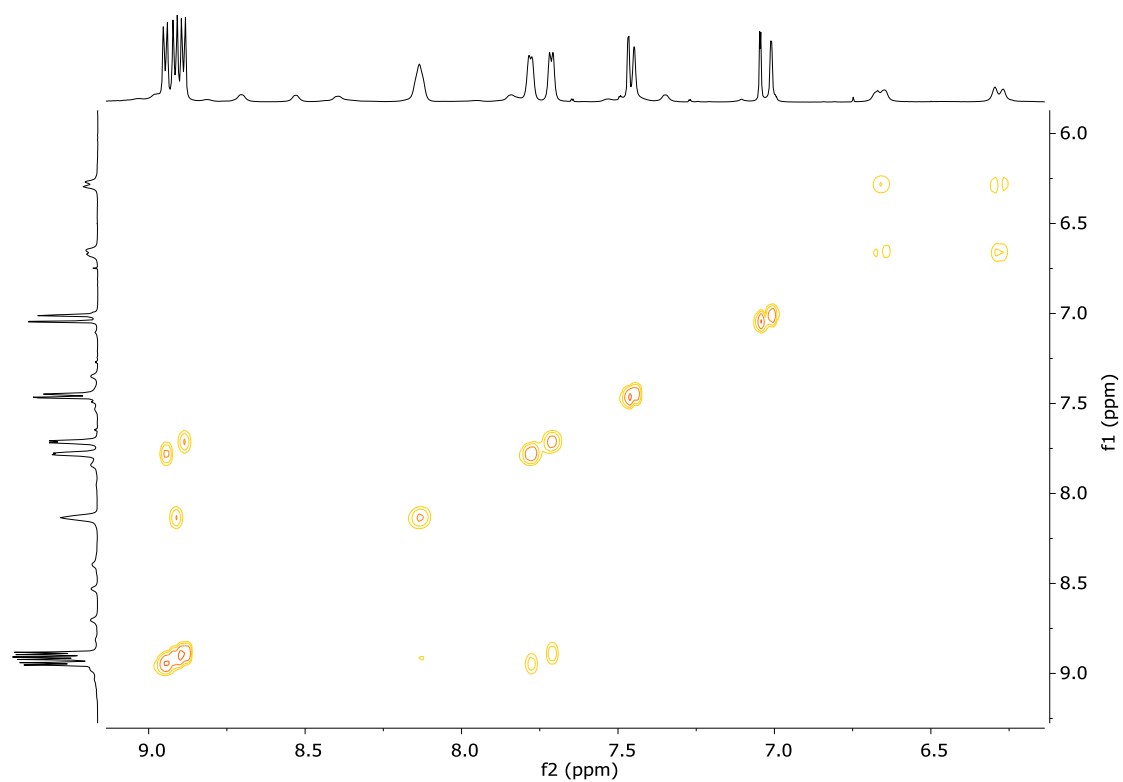
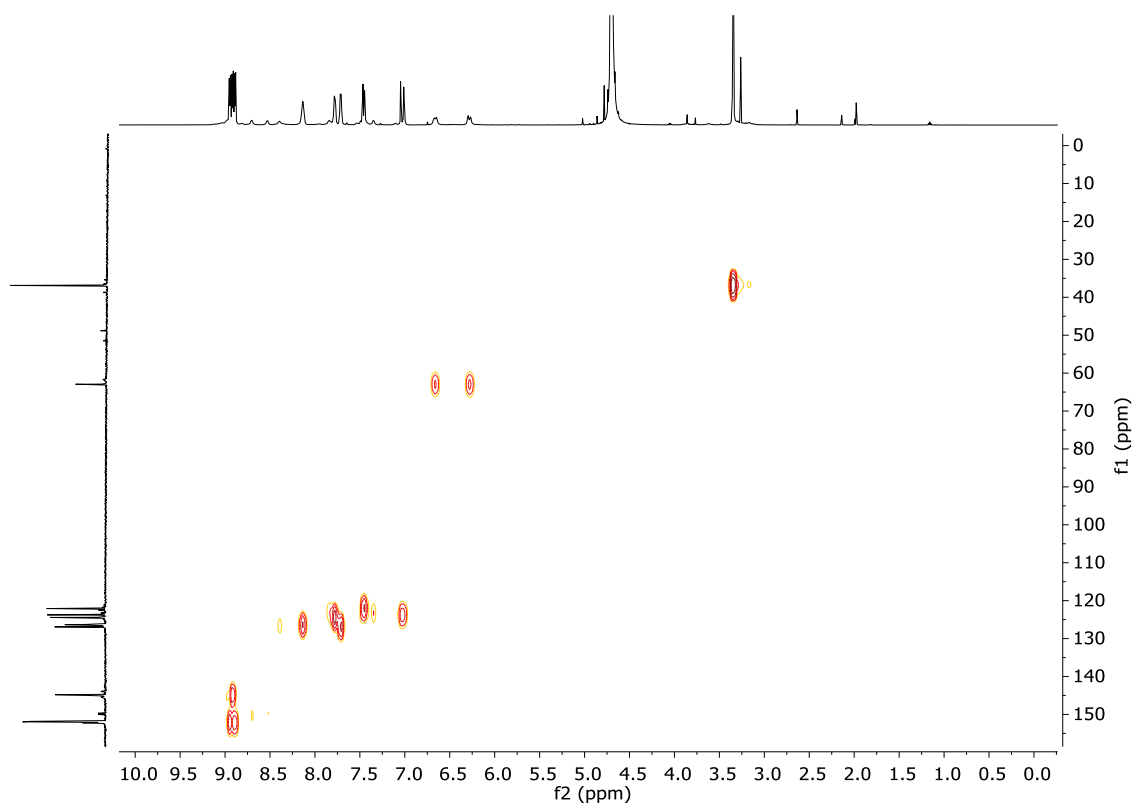
Espectro de RMN de ^1H ampliado (500 MHz, D_2O) de $\text{R1}\cdot 6\text{NO}_3$.

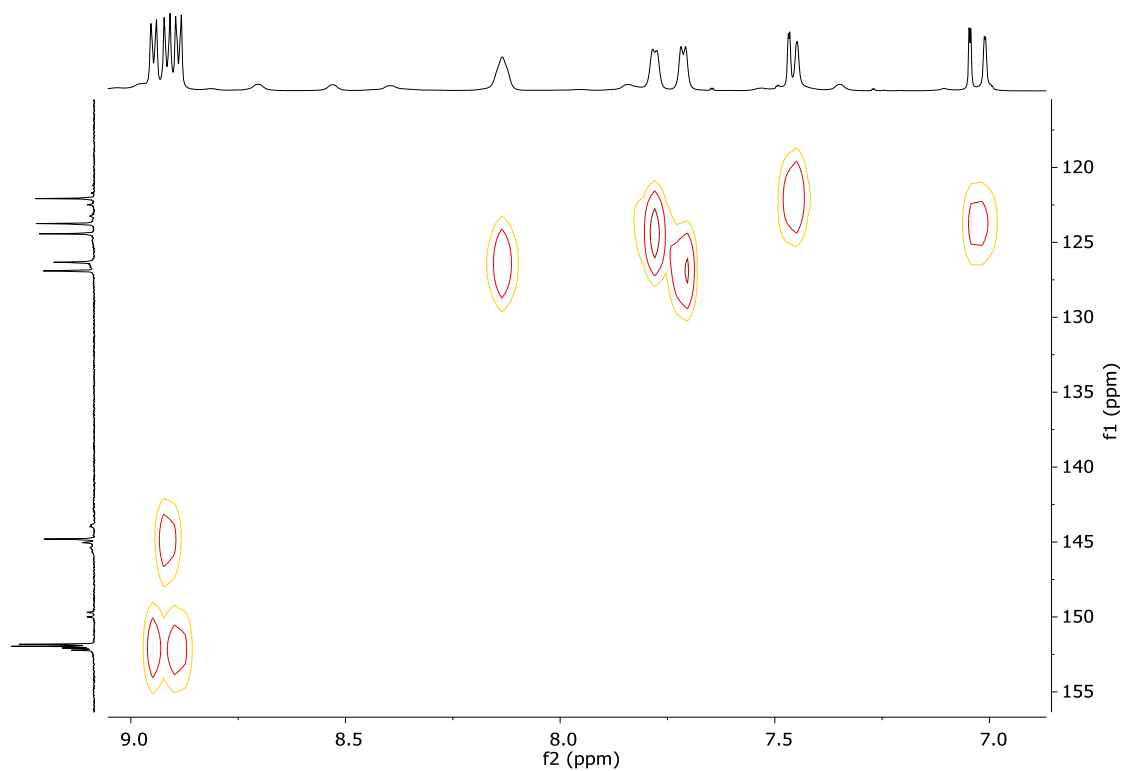


Espectro de RMN de ^{13}C NMR y DEPT (125 MHz, D_2O) de $\mathbf{R1} \cdot 6\text{NO}_3$.

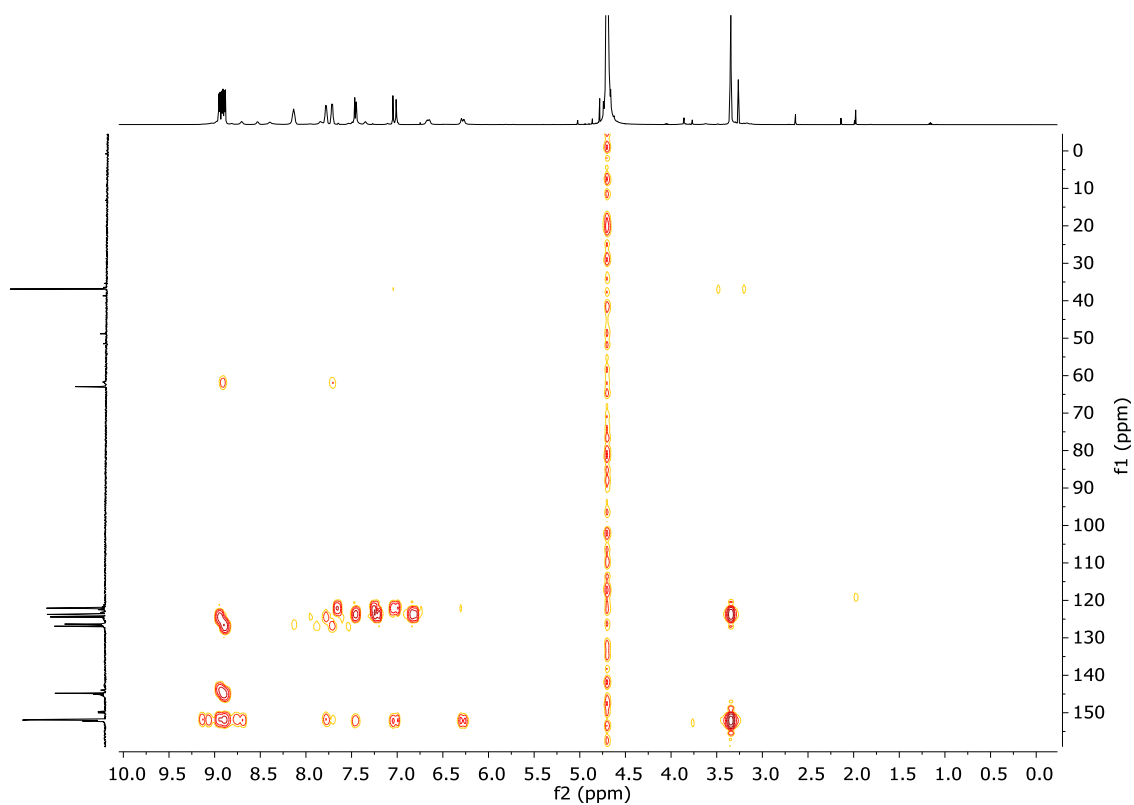


Espectro COSY (500 MHz, D_2O) de $\mathbf{R1} \cdot 6\text{NO}_3$.

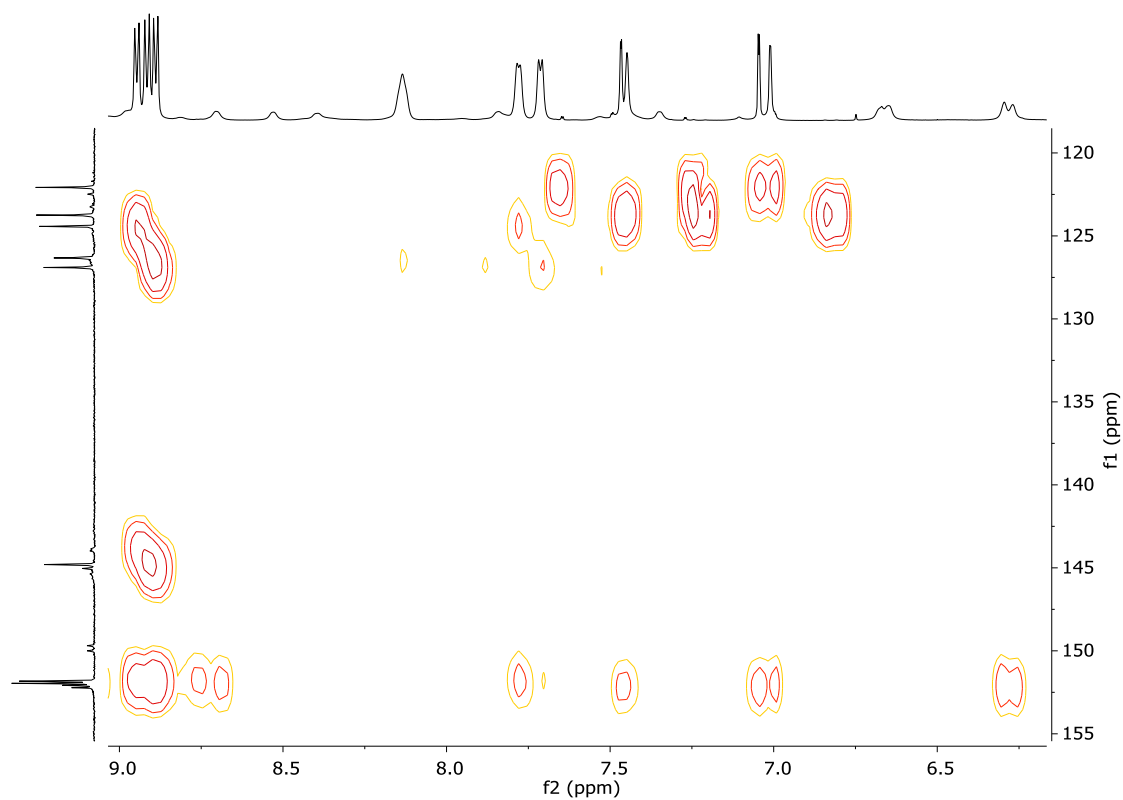
Espectro COSY ampliado (500 MHz, D₂O) de **R1·6NO₃**.Espectro HSQC (125 y 500 MHz, D₂O) de **R1·6NO₃**.



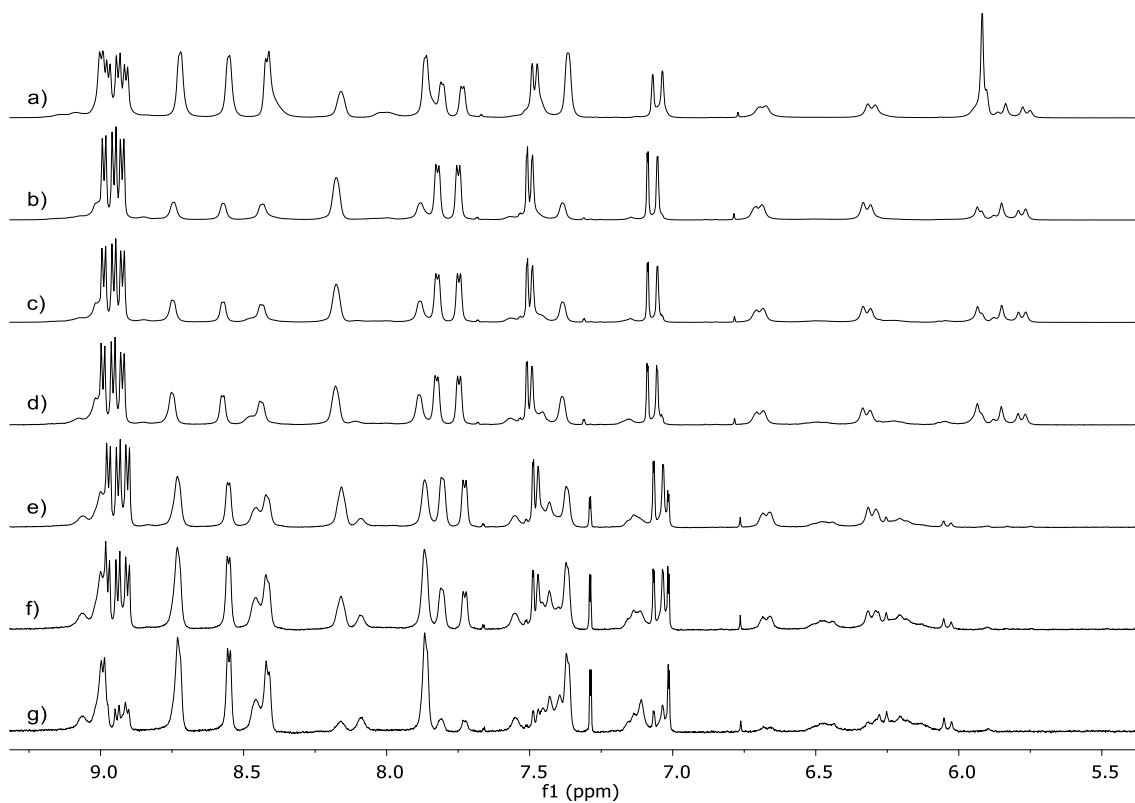
Espectro HSQC ampliado (125 and 500 MHz, D₂O) de **R1·6NO₃**.



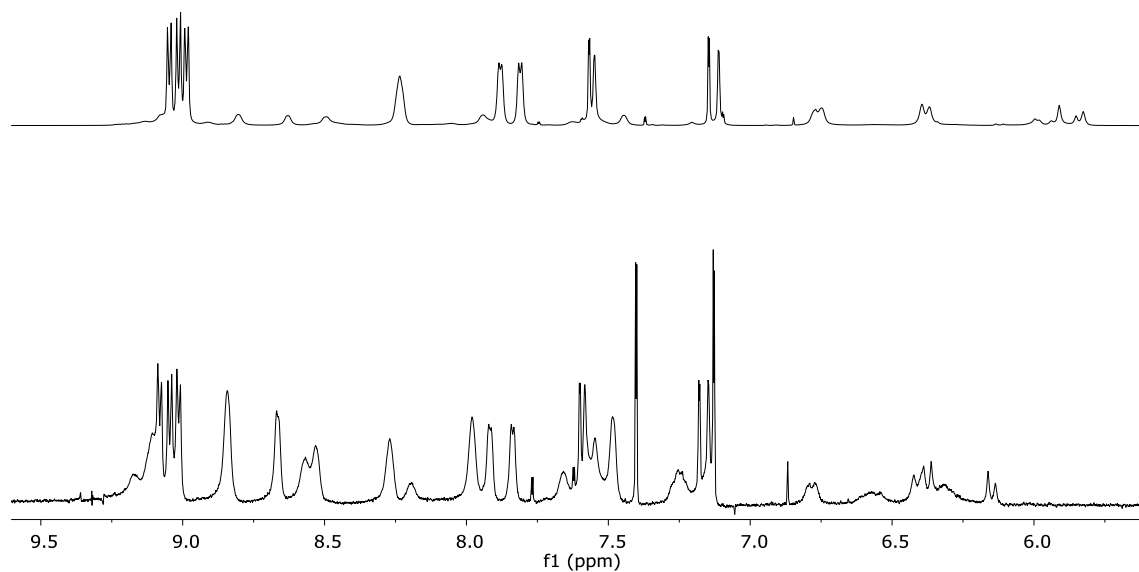
Espectro HMBC (125 y 500 MHz, D₂O) de **R1·6NO₃**.



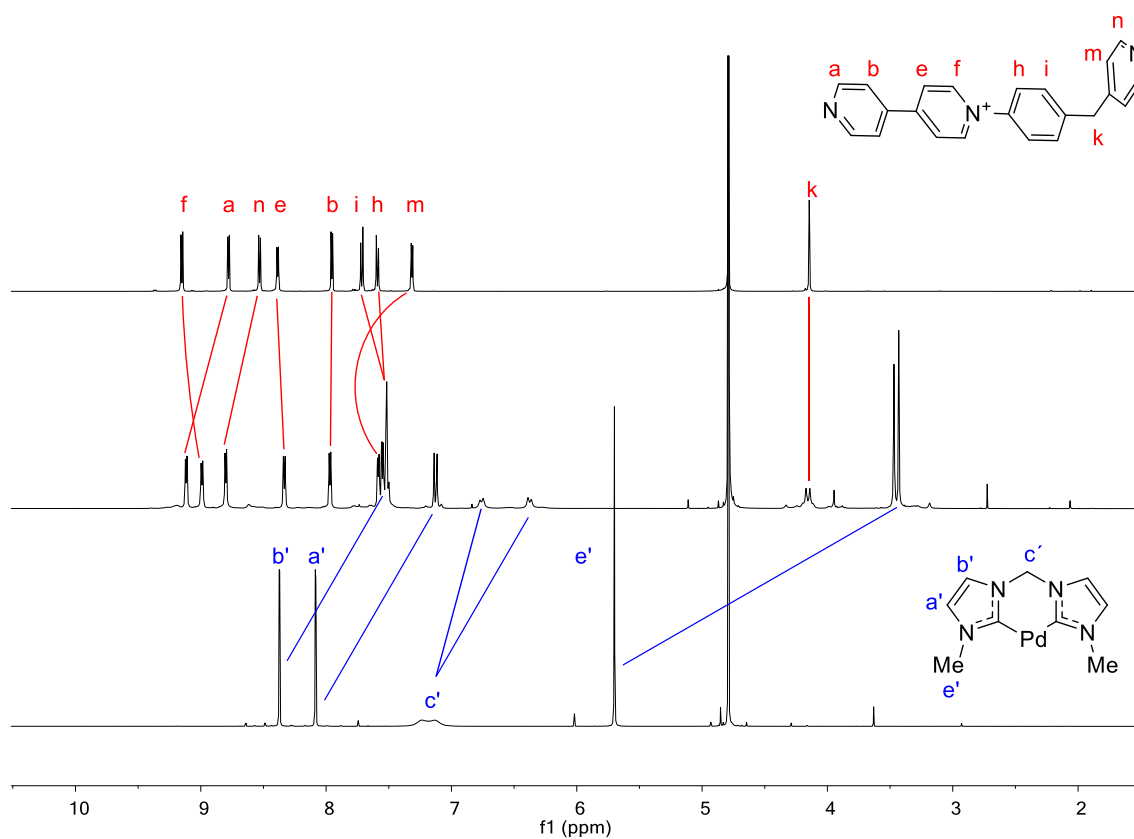
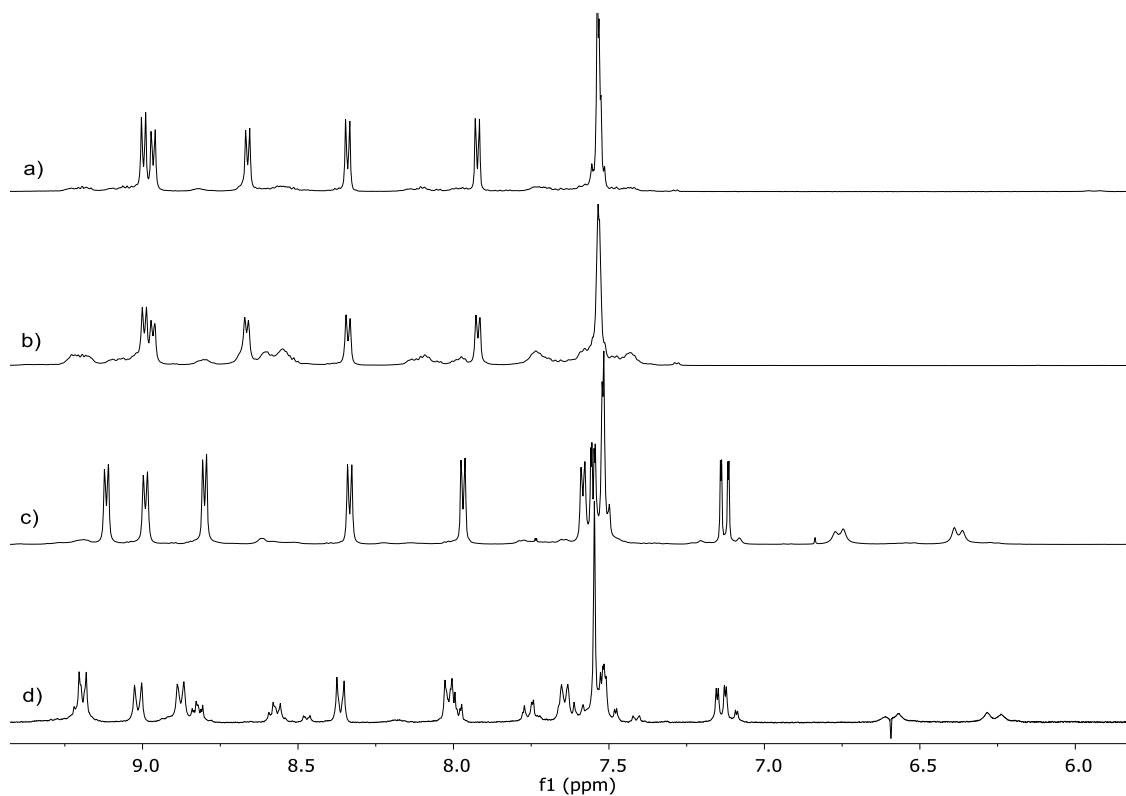
Espectro HMBC ampliado (125 y 500 MHz, D₂O) de **R1-6NO₃**.

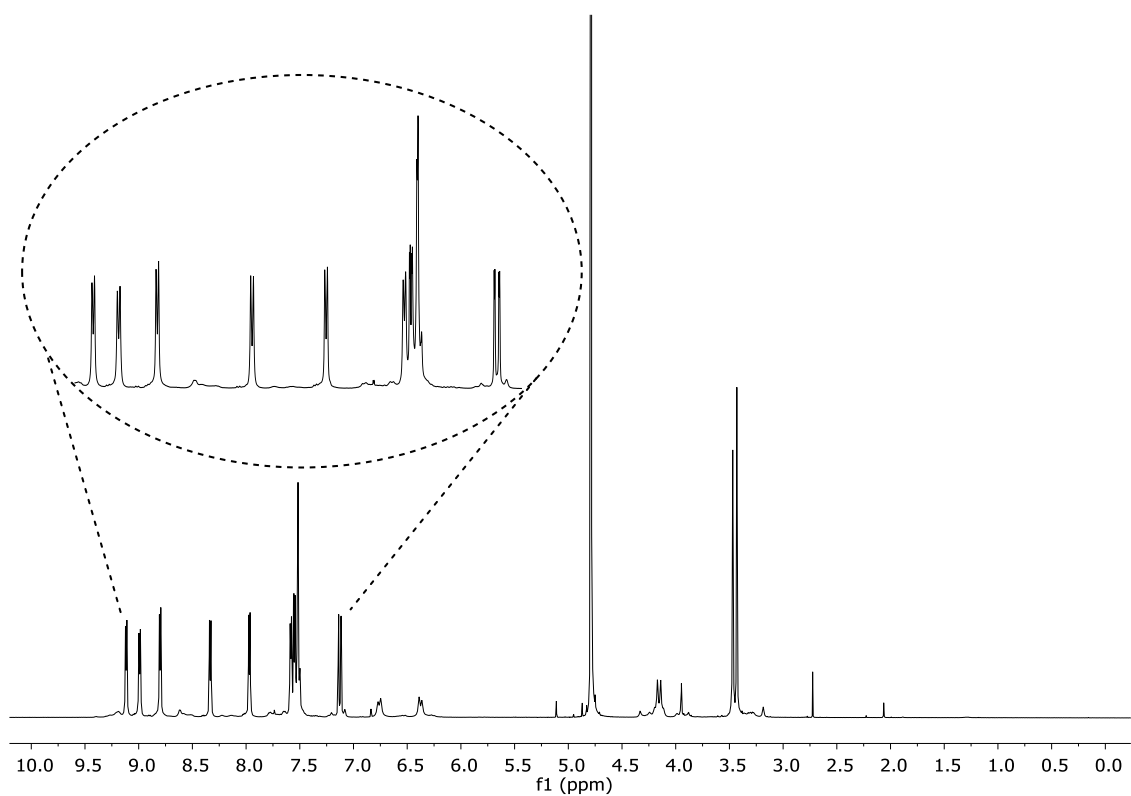


Espectro de RMN de ¹H (500 MHz, D₂O) de **R1-6NO₃** a diferentes concentraciones: a) 20 mM, b) 10 mM, c) 5 mM, d) 2.5 mM, e) 1.25 mM, f) 0.75 mM, g) 0.375 mM.

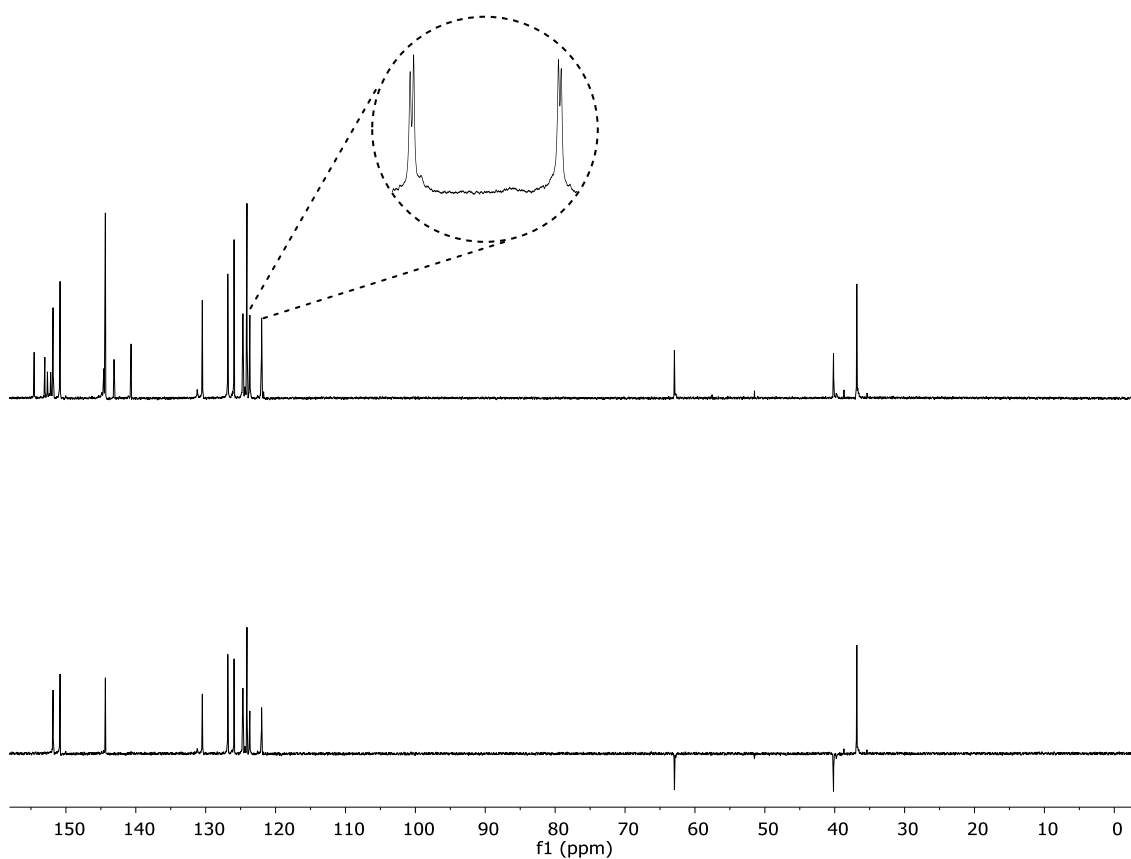


Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, D_2O) de **R1·6NO₃** 5mM (arriba) y **R1·6NO₃** en presencia de 1.6 % de CD_3CN en el medio (abajo).

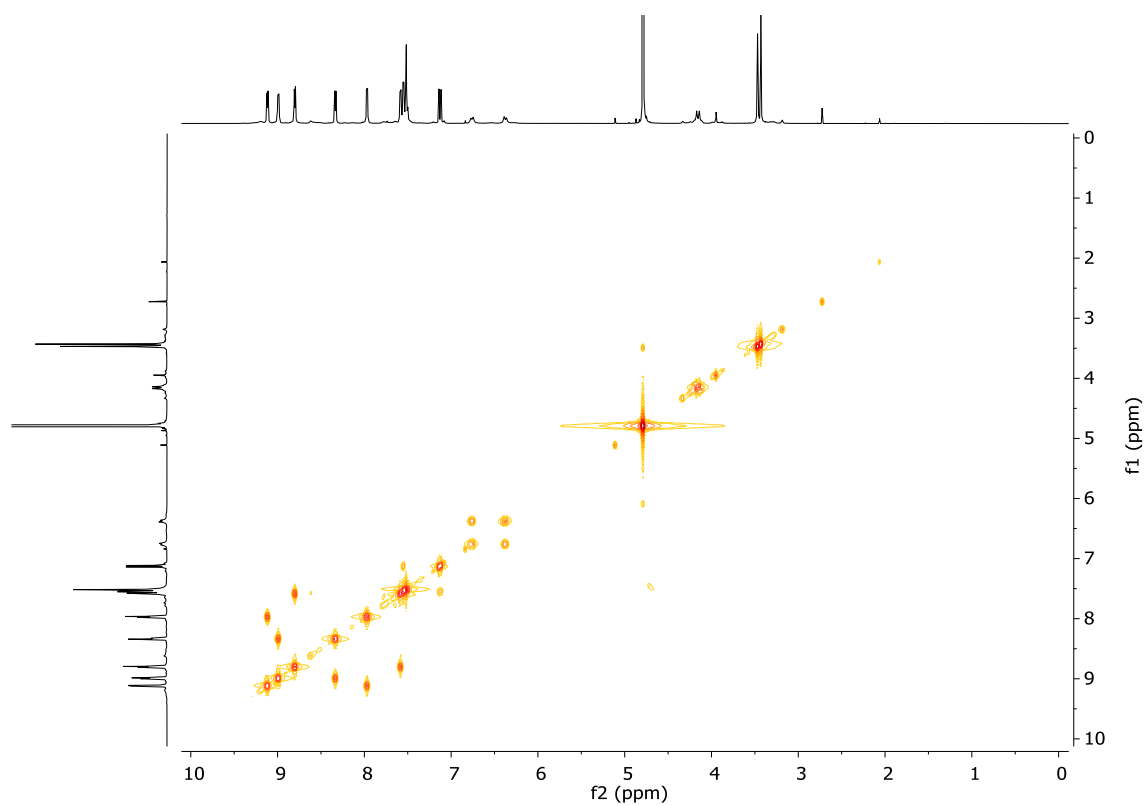
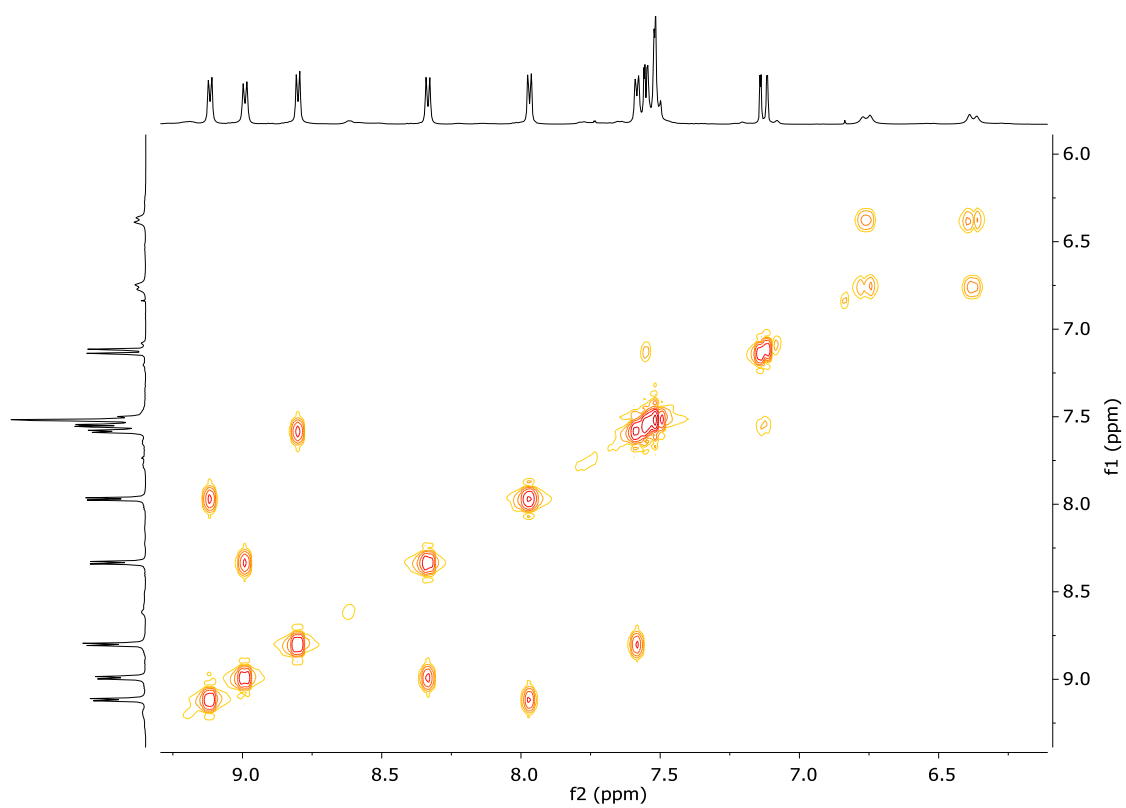
1.4. Metalociclo $R2 \cdot 6NO_3$ Espectro de RMN de 1H (500 MHz, D_2O) de **2** (arriba), $R2 \cdot 6NO_3$ (centro) y $6(Pd) \cdot 2NO_3$ (abajo).Espectro de RMN de 1H (500 MHz, D_2O) del metalociclo derivado del ligando **2** con diferentes esquinas metálicas: **5(Pd)·2NO₃**, b) **5(Pt)·2NO₃**, c) **6(Pd)·2NO₃** and d) **6(Pt)·2NO₃**.

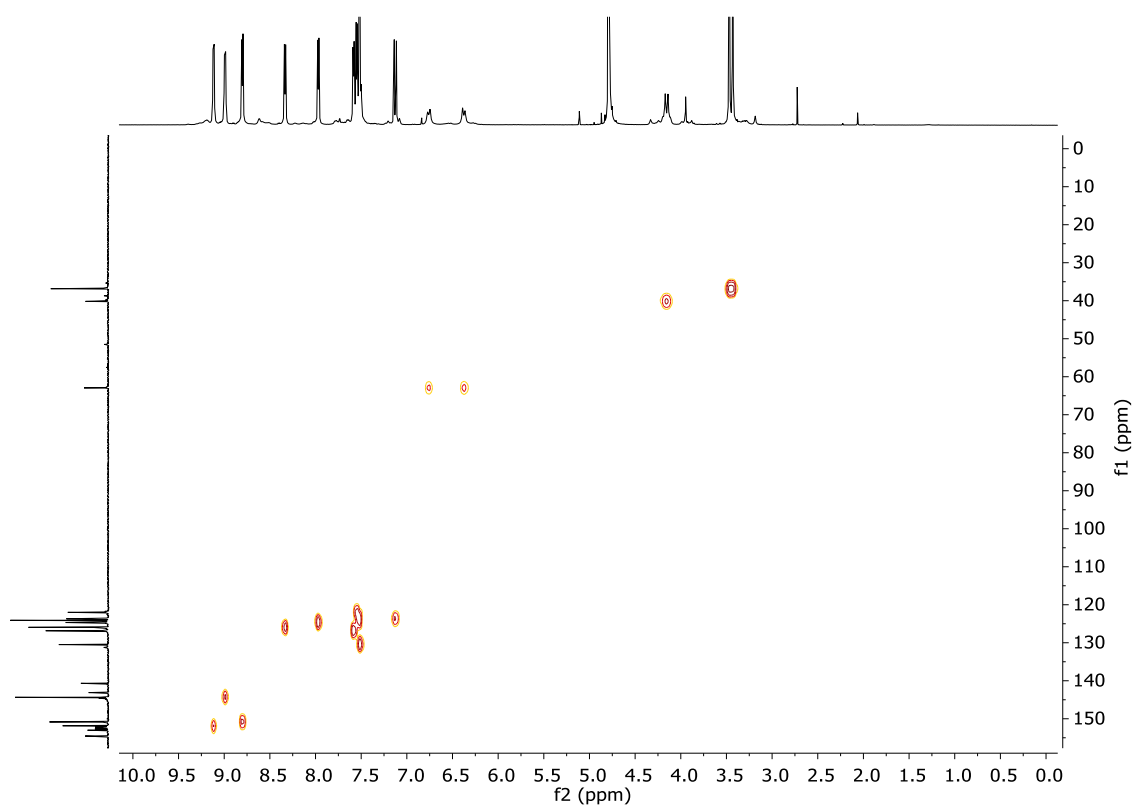


Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, D_2O) de $\text{R2}\cdot 6\text{NO}_3$

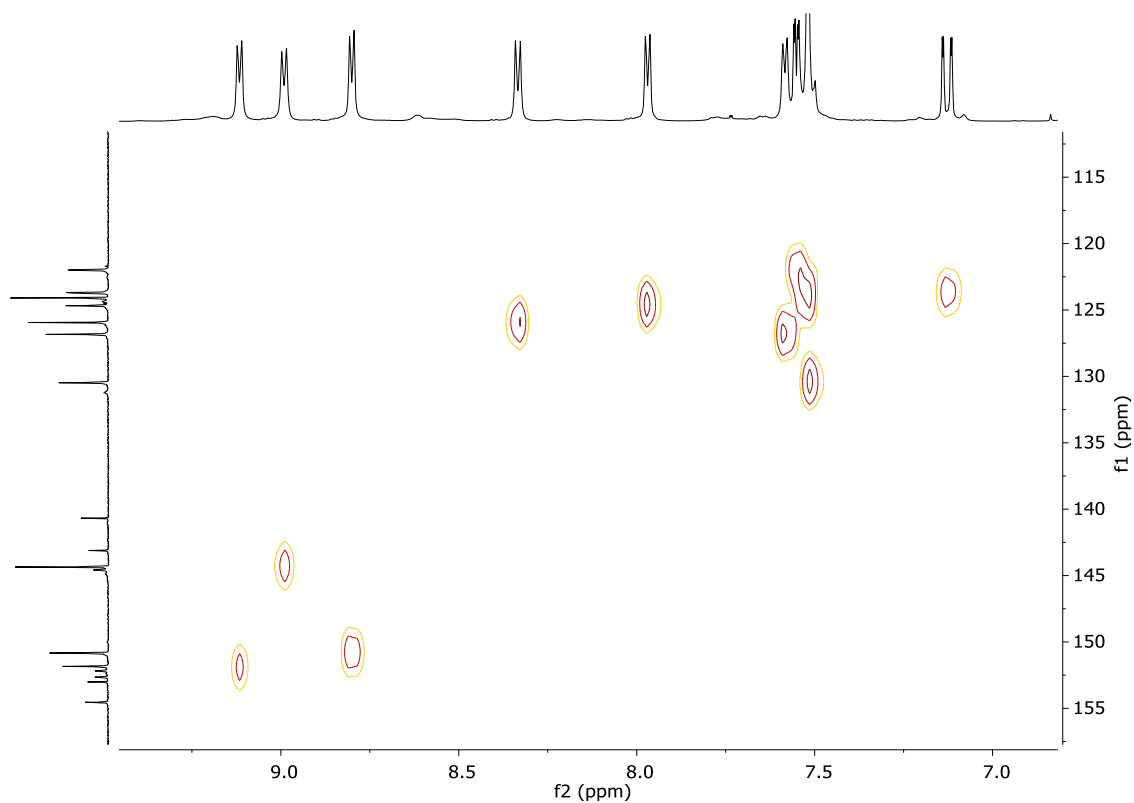


Espectro de RMN de ^{13}C NMR y DEPT (125 MHz, D_2O) de $\text{R2}\cdot 6\text{NO}_3$.

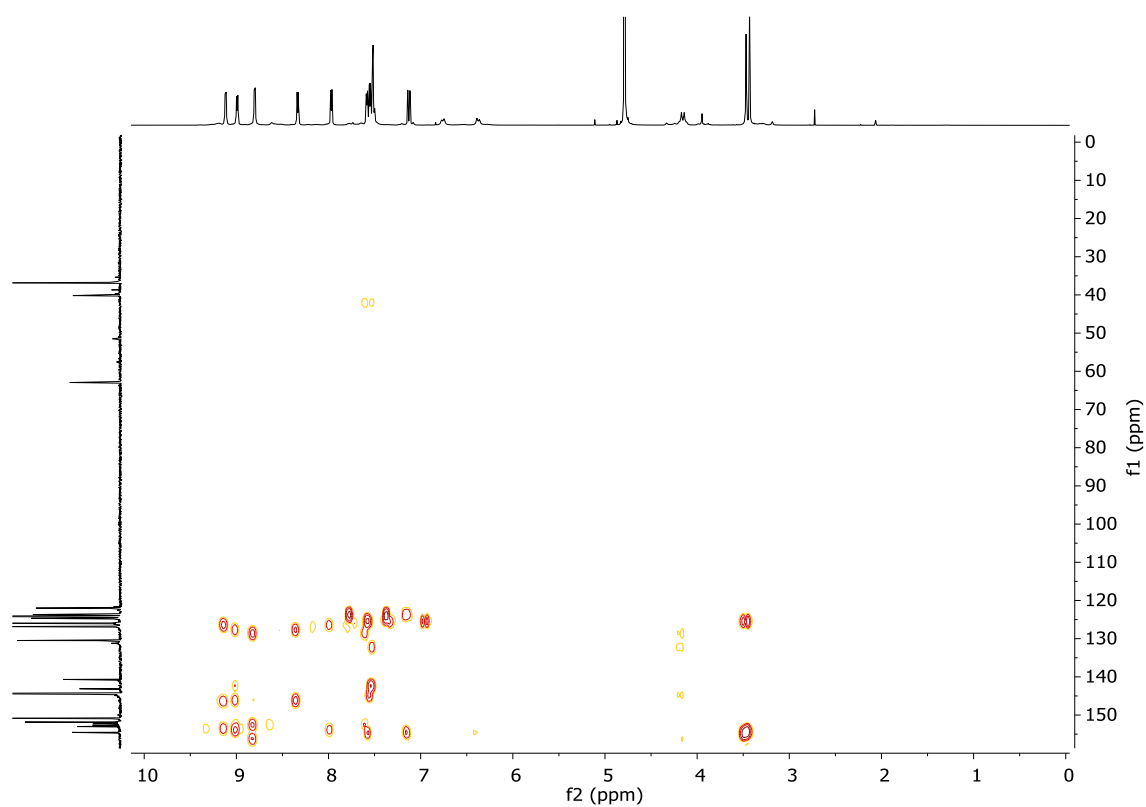
Espectro COSY (500 MHz, D₂O) de **R2·6NO₃**.Espectro COSY ampliado (500 MHz, D₂O) de **R2·6NO₃**.



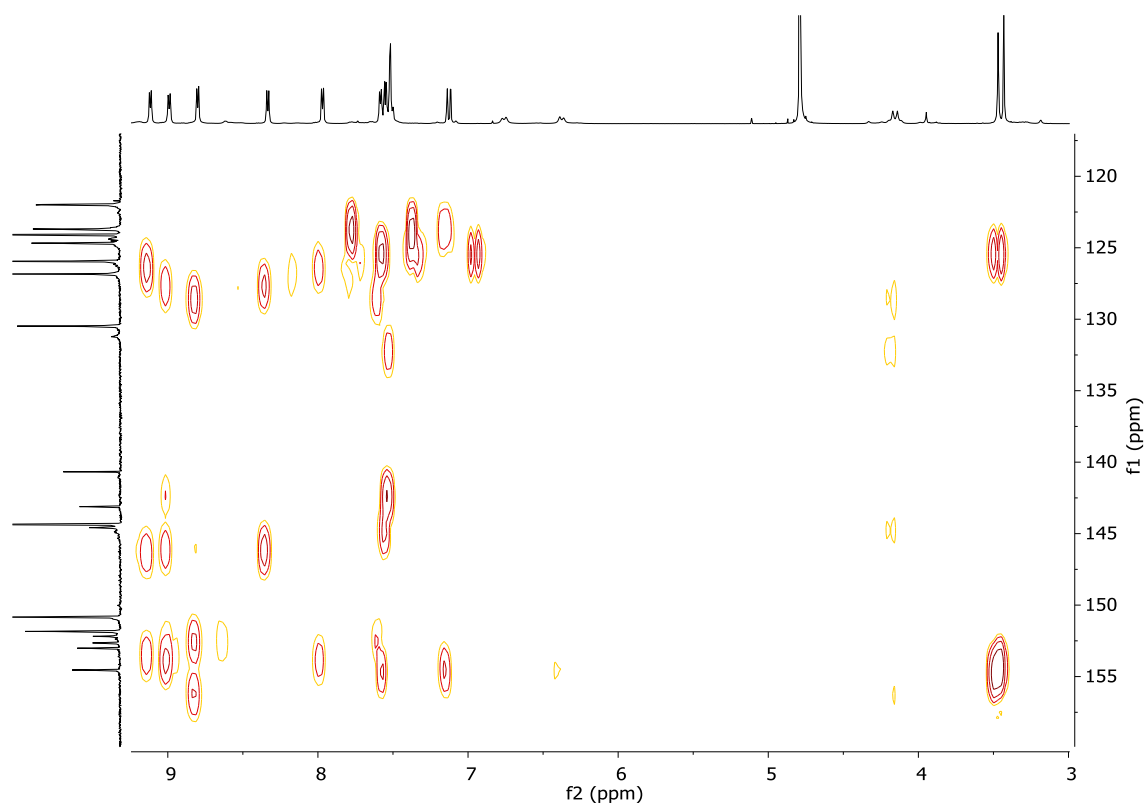
Espectro HSQC (125 y 500 MHz, D₂O) de **R2·6NO₃**.



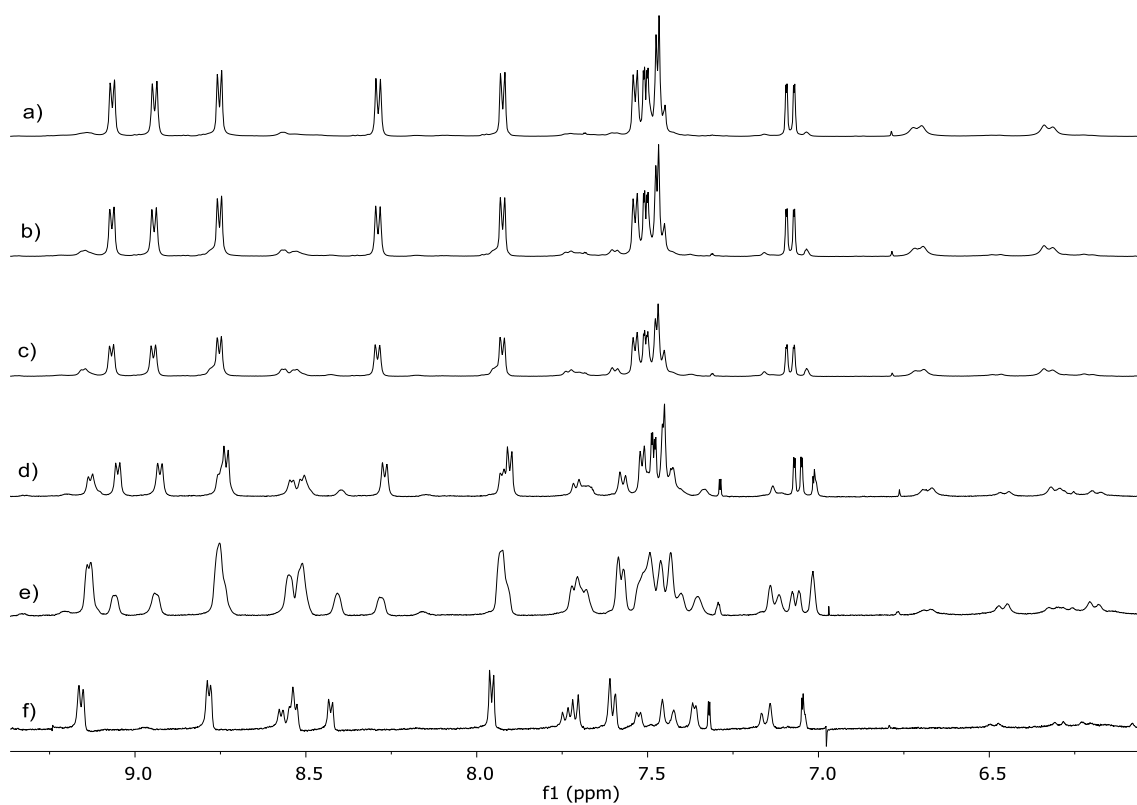
Espectro HSQC ampliado (125 y 500 MHz, D₂O) de **R2·6NO₃**.



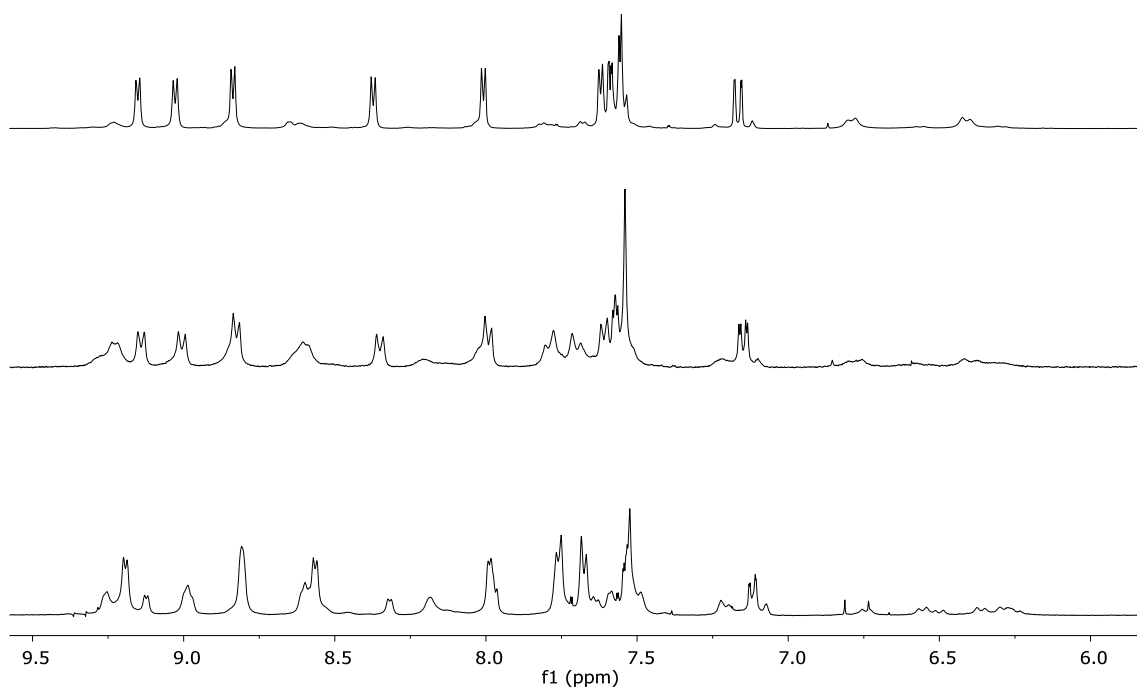
Espectro HMBC (125 y 500 MHz, D₂O) de **R2·6NO₃**.



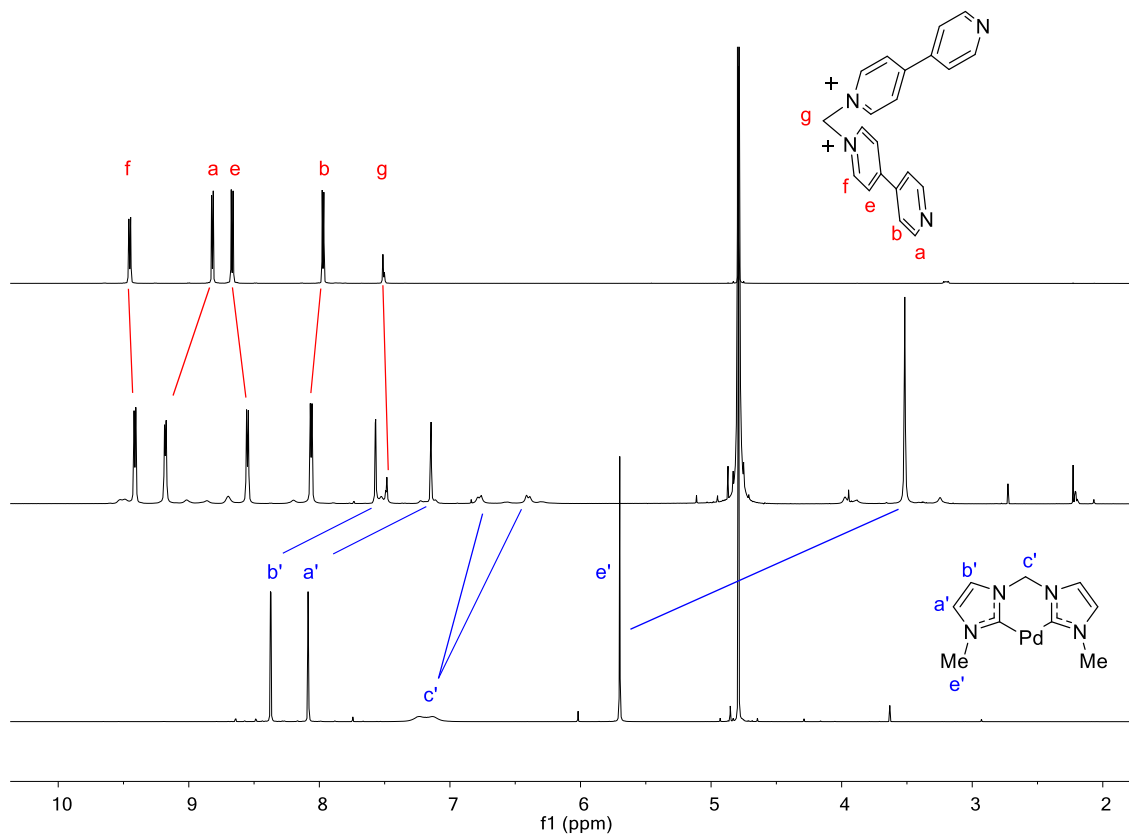
Espectro HMBC ampliado (125 y 500 MHz, D₂O) de **R2·6NO₃**.



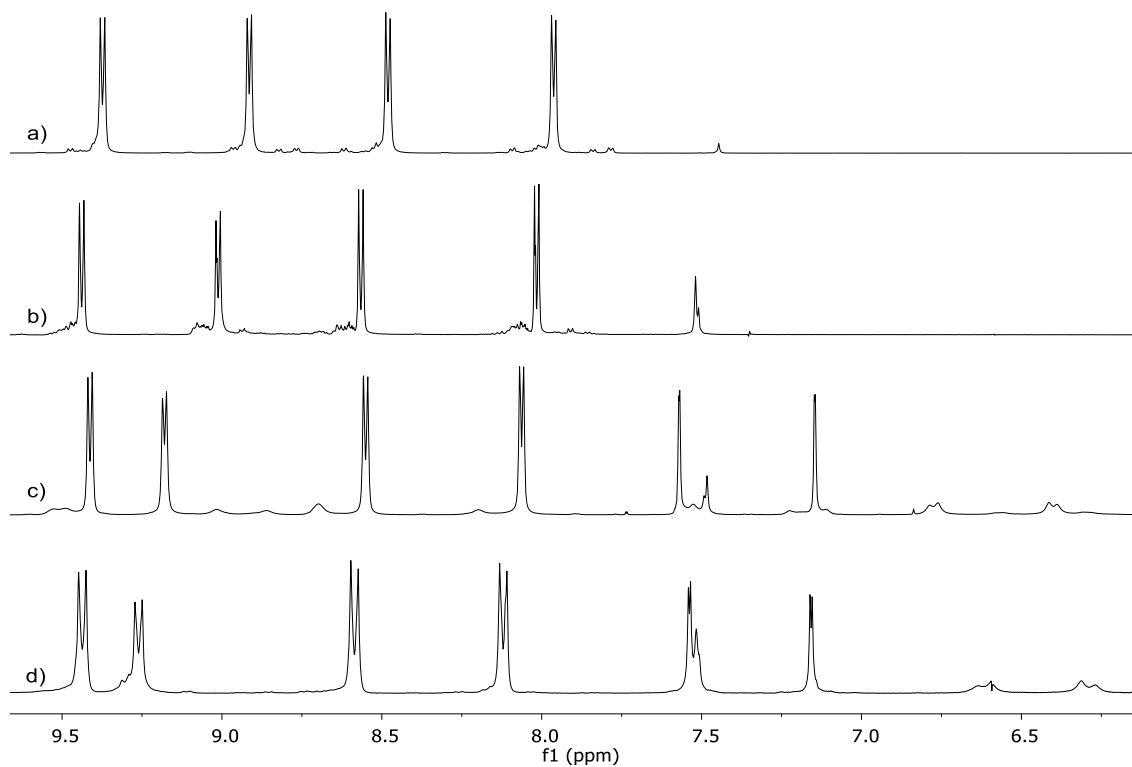
Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, D_2O) de R2-6NO_3 a diferentes concentraciones: a) 10mM, b) 5mM, c) 2.5mM, d) 1.25 mM, e) 0.75mM y f) 0.1 mM.



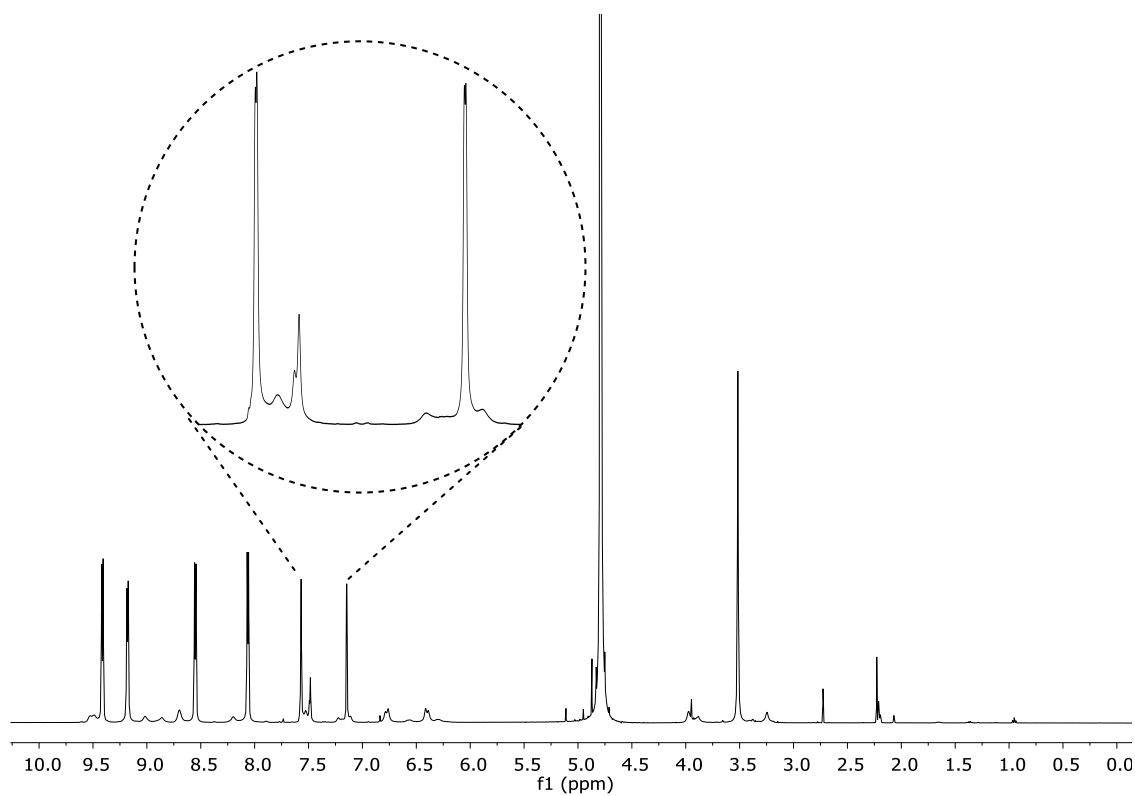
Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, D_2O) de R2-6NO_3 (5mM, arriba) y R2-6NO_3 en presencia de 1.6 % (centro) y 3.2% (abajo) de CD_3CN en el medio.

1.5. Metalociclo $\mathbf{R3} \cdot 8\text{NO}_3$ 

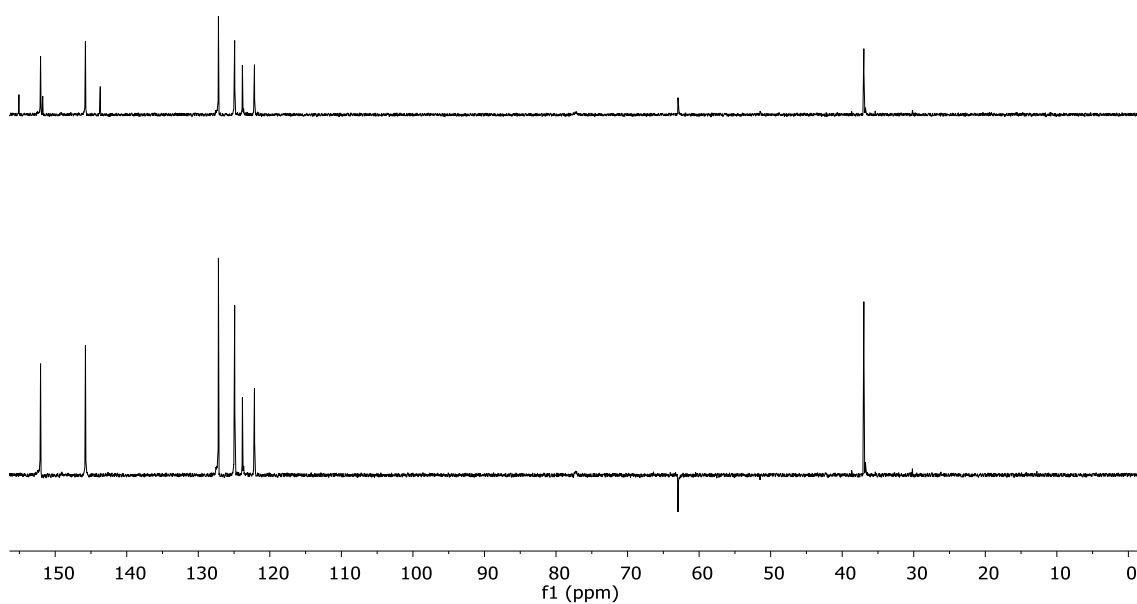
Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, D_2O) de **3** (arriba), $\mathbf{R3} \cdot 8\text{NO}_3$ (centro) and $\mathbf{6(Pd)} \cdot 2\text{NO}_3$ (abajo).



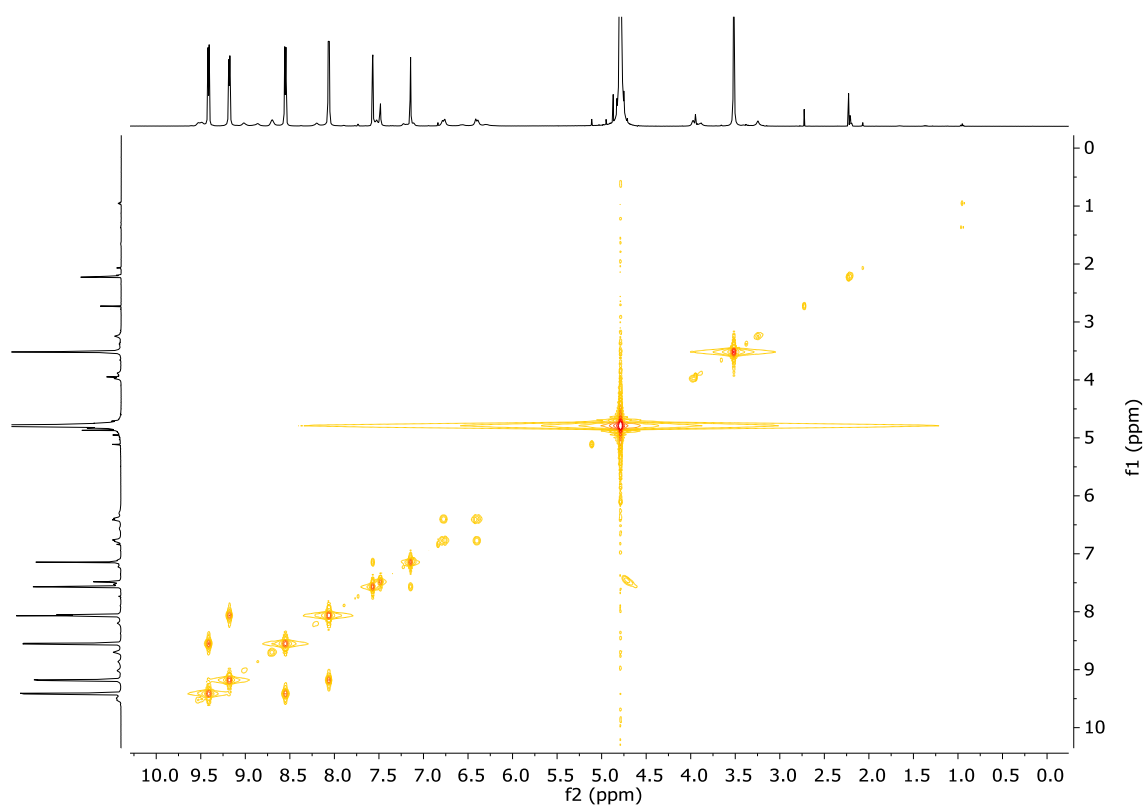
Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, D_2O) del metalociclo derivado del ligando **3** con diferentes esquinas metálicas: a) $\mathbf{5(Pd)} \cdot 2\text{NO}_3$, b) $\mathbf{5(Pt)} \cdot 2\text{NO}_3$, c) $\mathbf{6(Pd)} \cdot 2\text{NO}_3$ y d) $\mathbf{6(Pt)} \cdot 2\text{NO}_3$.



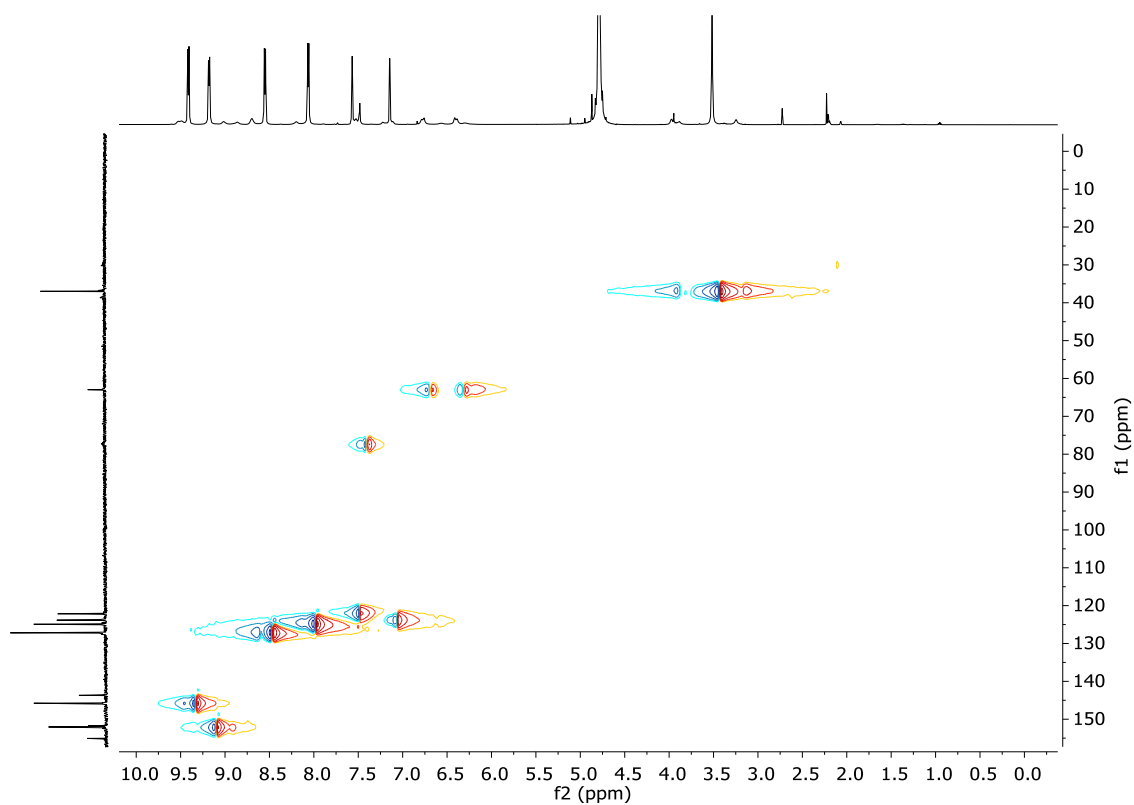
Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, D_2O) de $\text{R3}\cdot 8\text{NO}_3$.



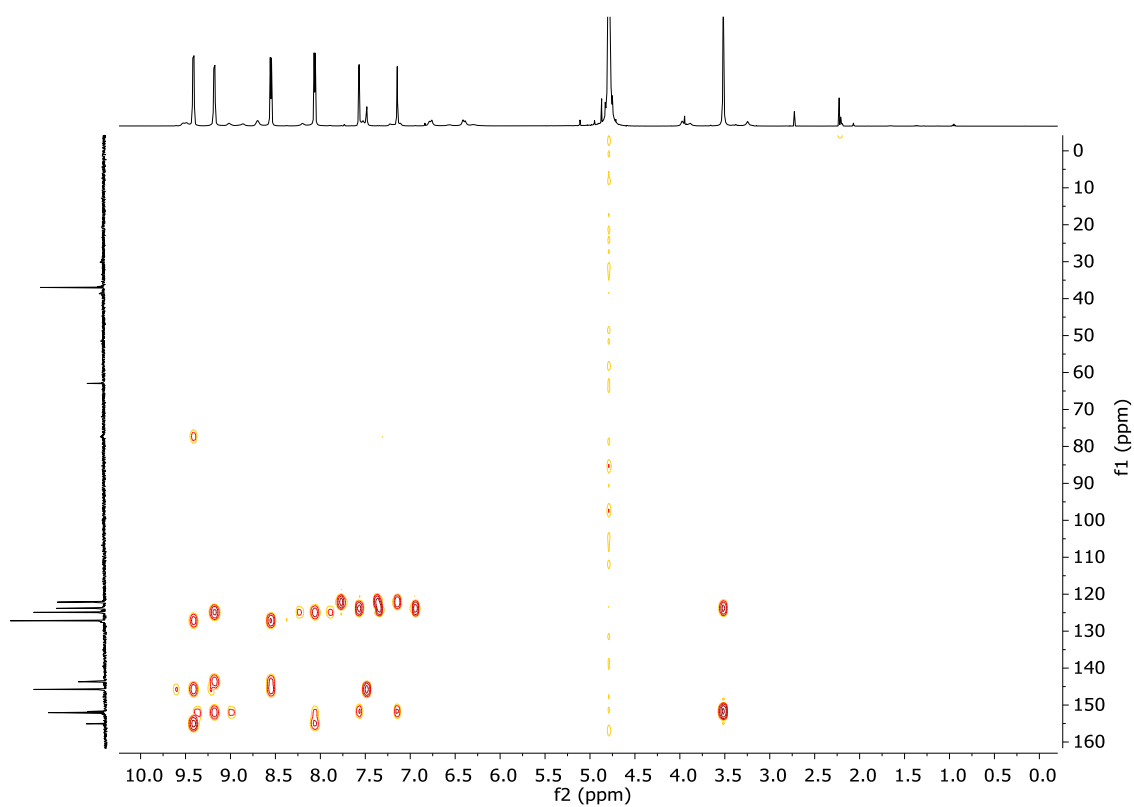
Espectro de RMN de ^{13}C NMR y DEPT (125 MHz, D_2O) de $\text{R3}\cdot 8\text{NO}_3$.



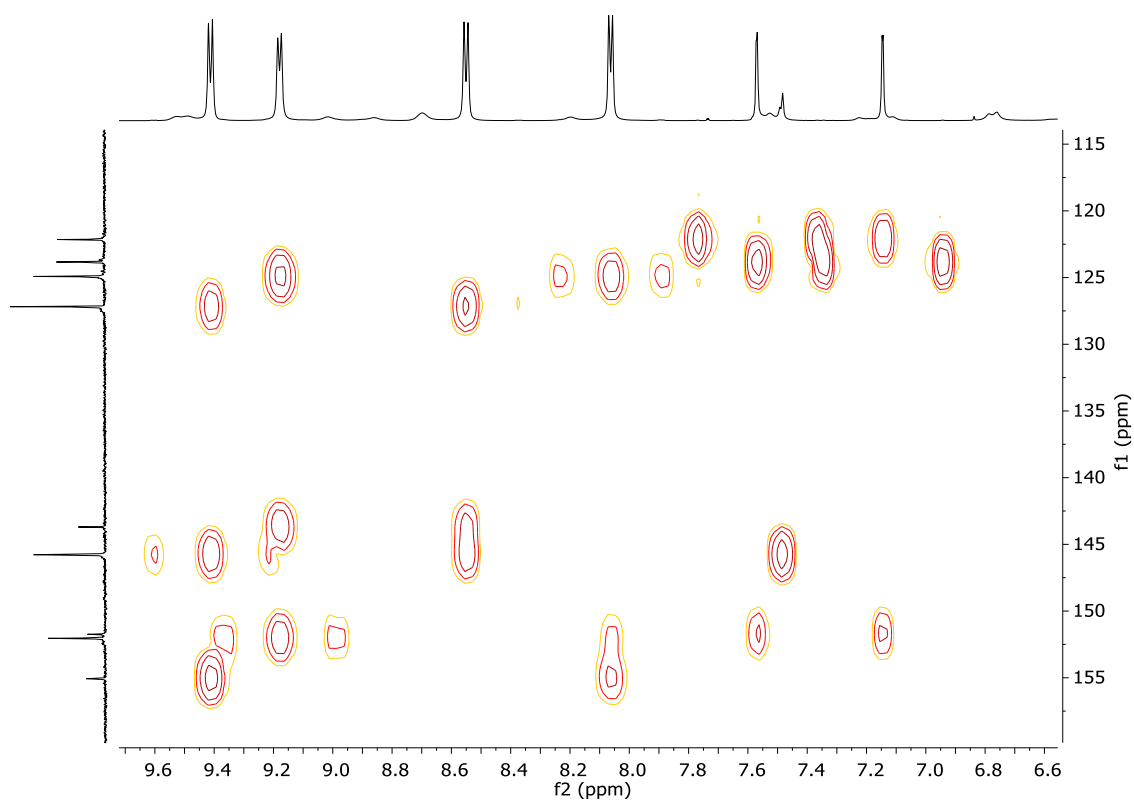
Espectro COSY (500 MHz, D₂O) de **R3·8NO₃**.



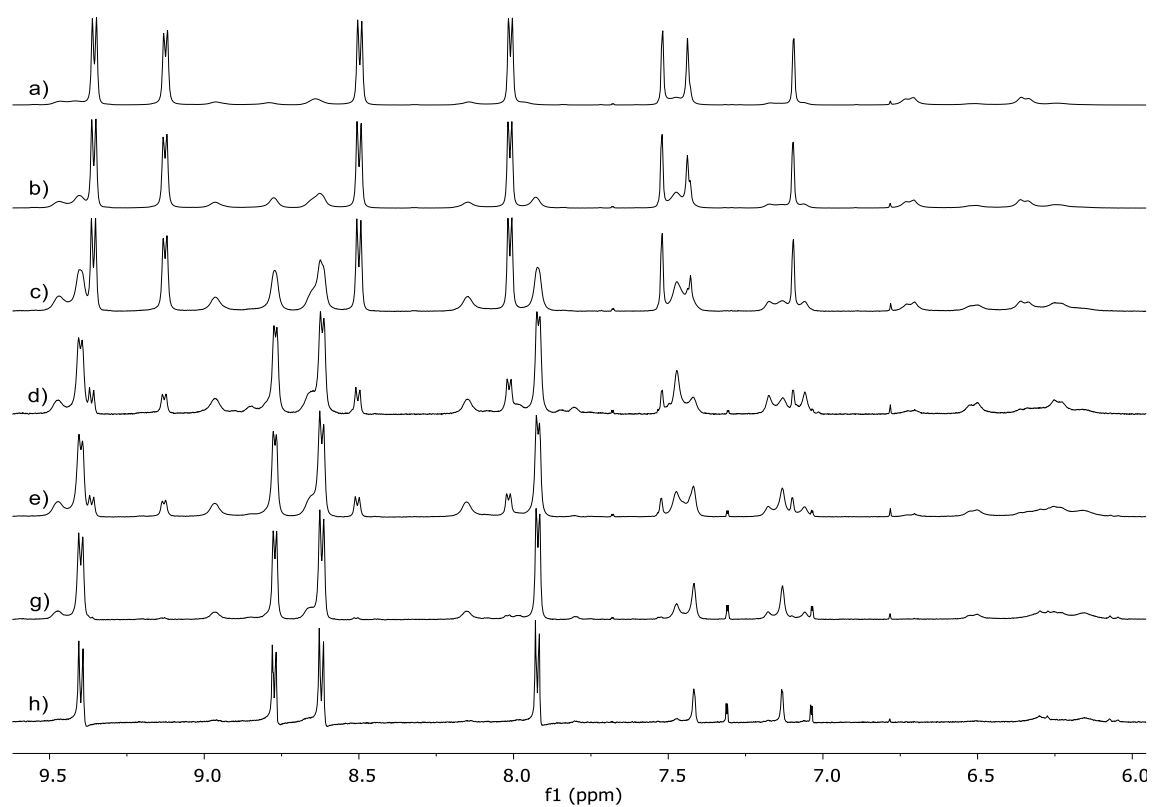
Espectro HSQC (125 y 500 MHz, D₂O) de **R3·8NO₃**.



Espectro HMBC (125 y 500 MHz, D₂O) de **R3·8NO₃**.



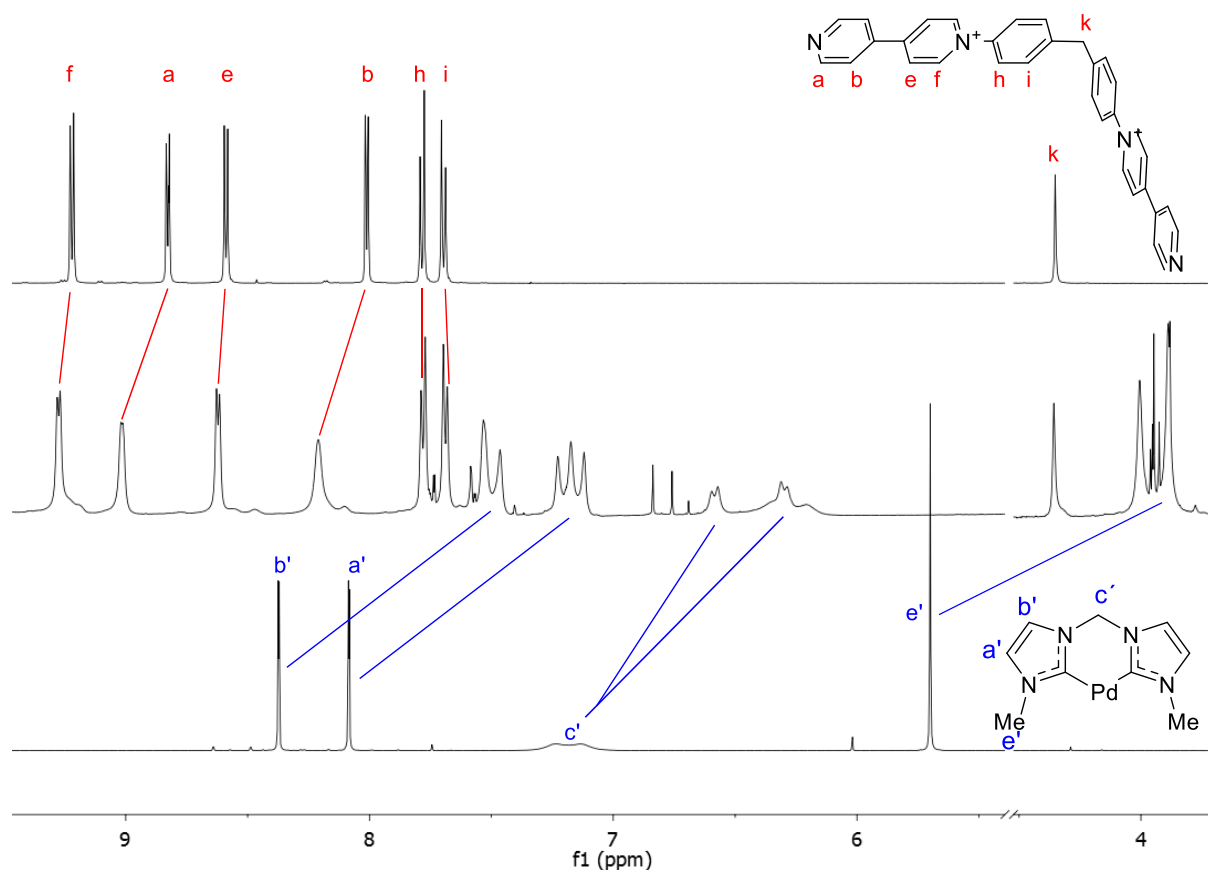
Espectro HMBC ampliado (125 y 500 MHz, D₂O) de **R3·8NO₃**.



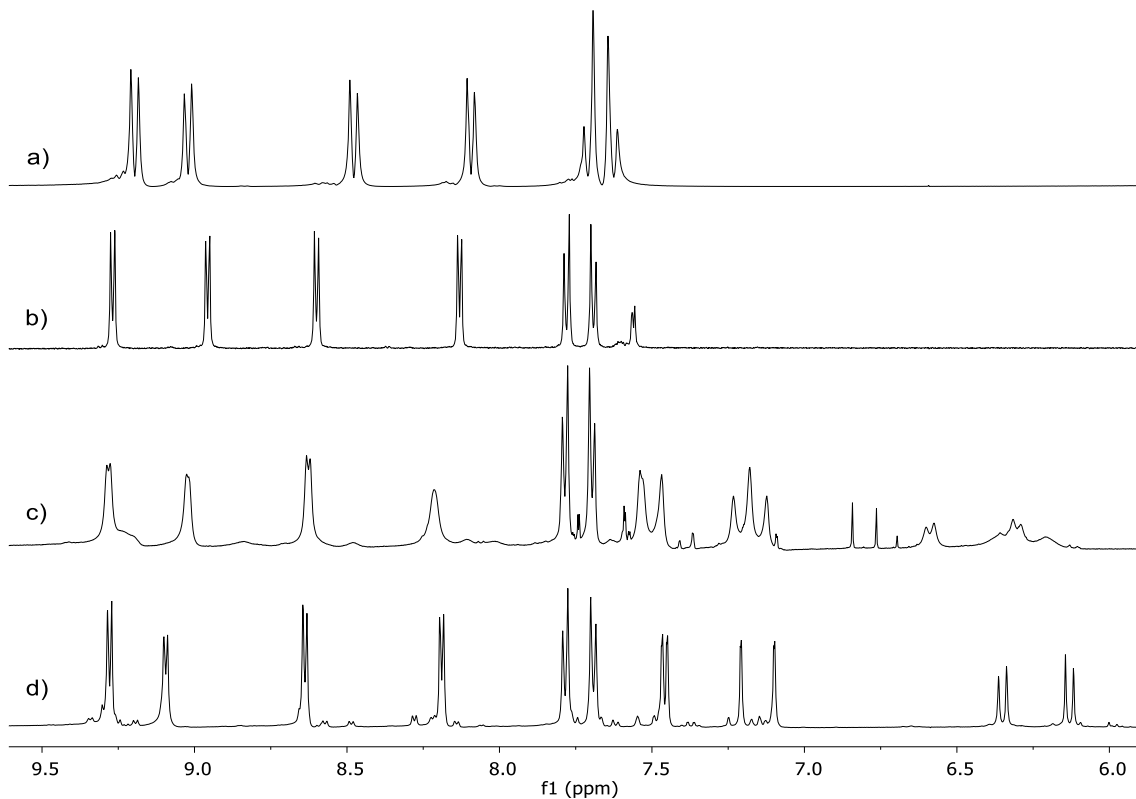
Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, D_2O) de $\text{R3}\cdot 8\text{NO}_3$ a diferentes concentraciones:

a) 10 mM, b) 5mM, c) 2.5 mM, d) 1.25 mM, e) 0.75 mM, f) 0.375 mM and g) 0.1 mM.

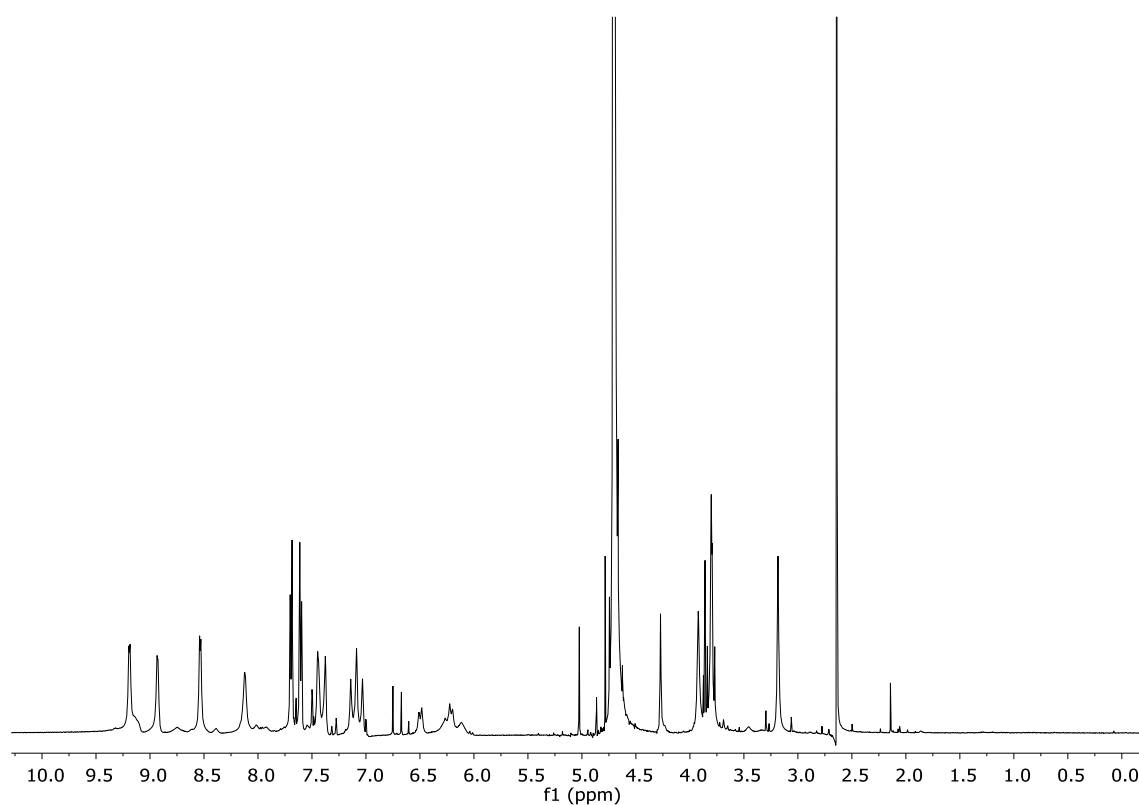
1.6. Metalociclo $R4 \cdot 8NO_3$



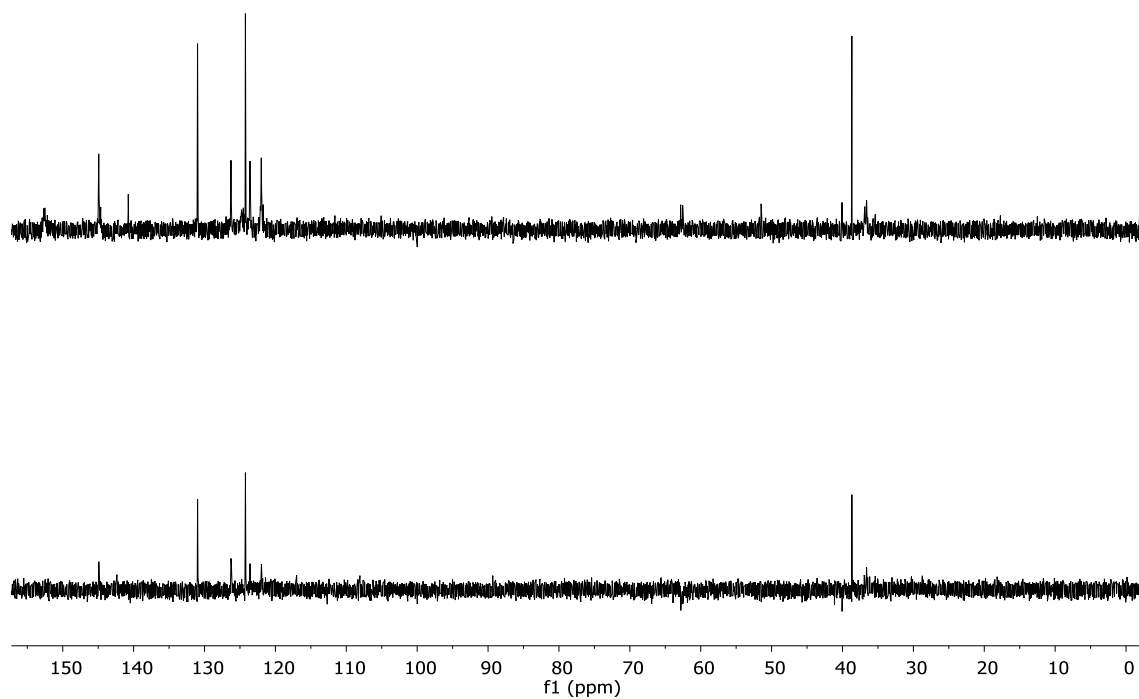
Espectro de RMN de 1H (500 MHz, D_2O) de **4** (arriba), $R4 \cdot 8NO_3$ (centro) and **6(Pd)·2NO₃** (abajo).



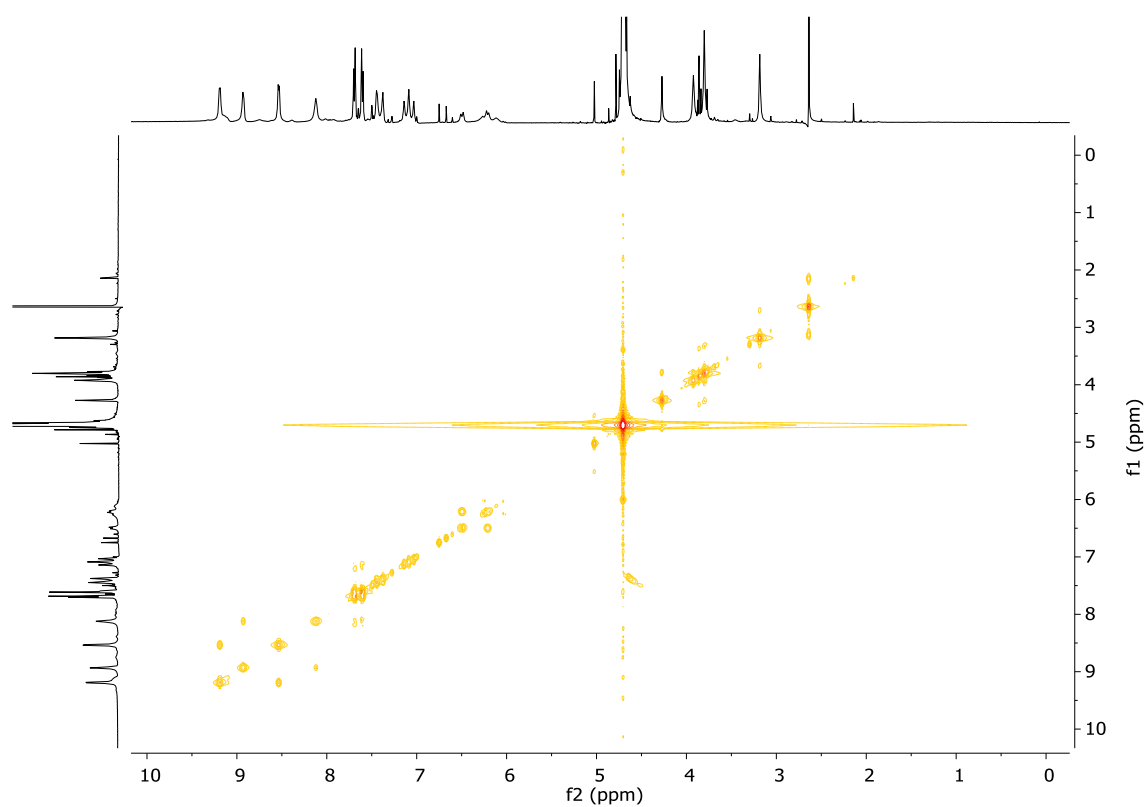
Espectro de RMN de 1H (500 MHz, D_2O) del metalociclo derivado del ligando **4** con diferentes esquinas metálicas: a) **5(Pd)·2NO₃**, b) **5(Pt)·2NO₃**, c) **6(Pd)·2NO₃** y d) **6(Pt)·2NO₃**.



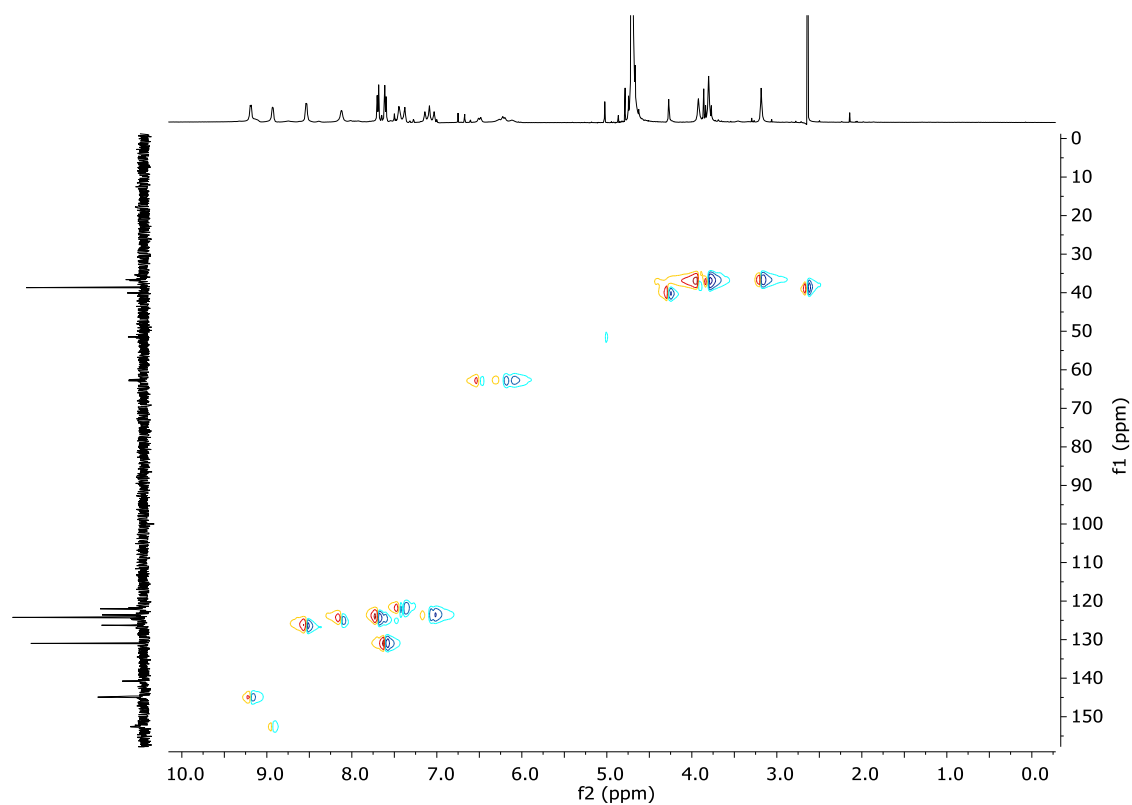
Espectro de RMN de ¹H (500 MHz, D₂O) de **R4·8NO₃**.



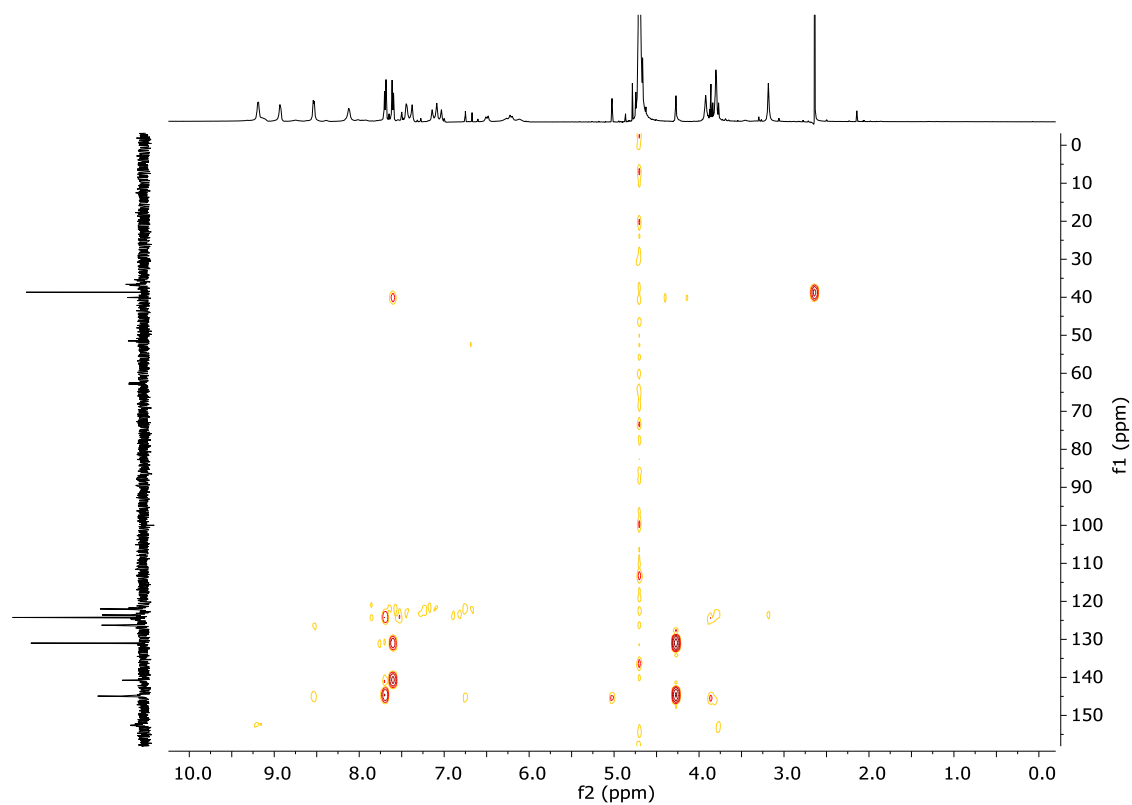
Espectro de RMN de ¹³C y DEPT (125 MHz, D₂O) de **R4·8NO₃**.



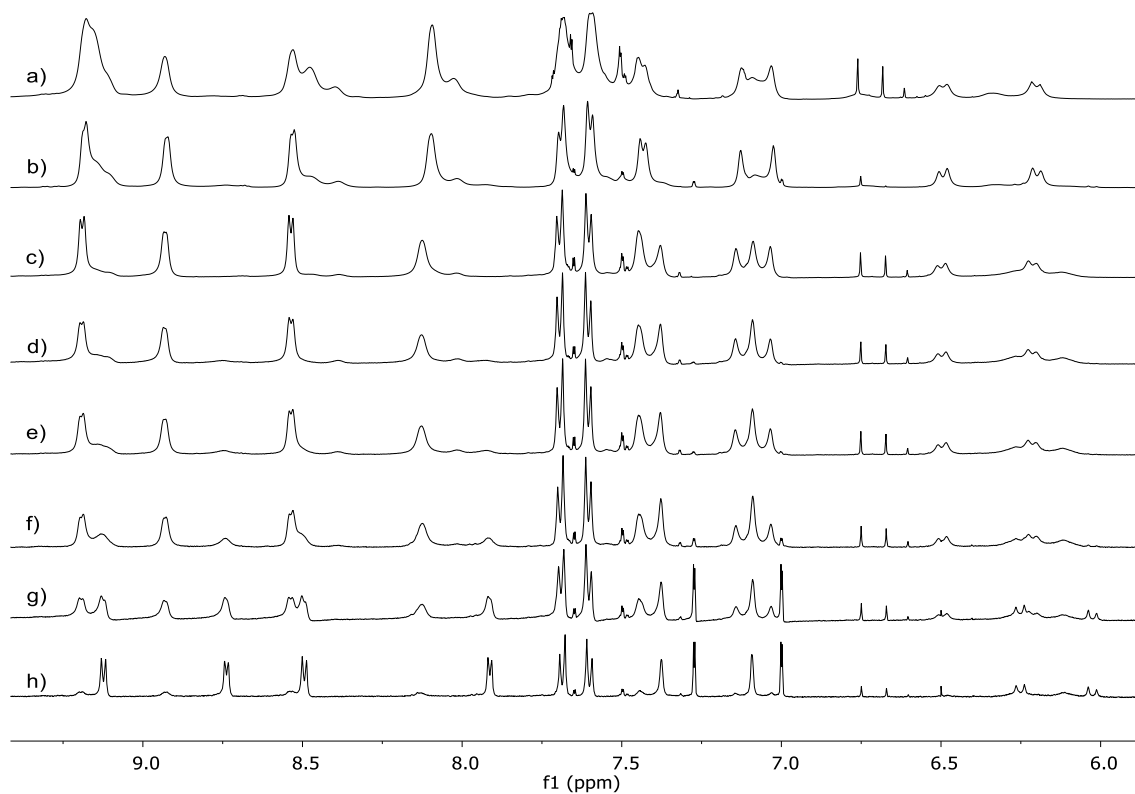
Espectro COSY (500 MHz, D₂O) de **R4·8NO₃**.



Espectro HSQC (125 y 500 MHz, D₂O) de **R4·8NO₃**.

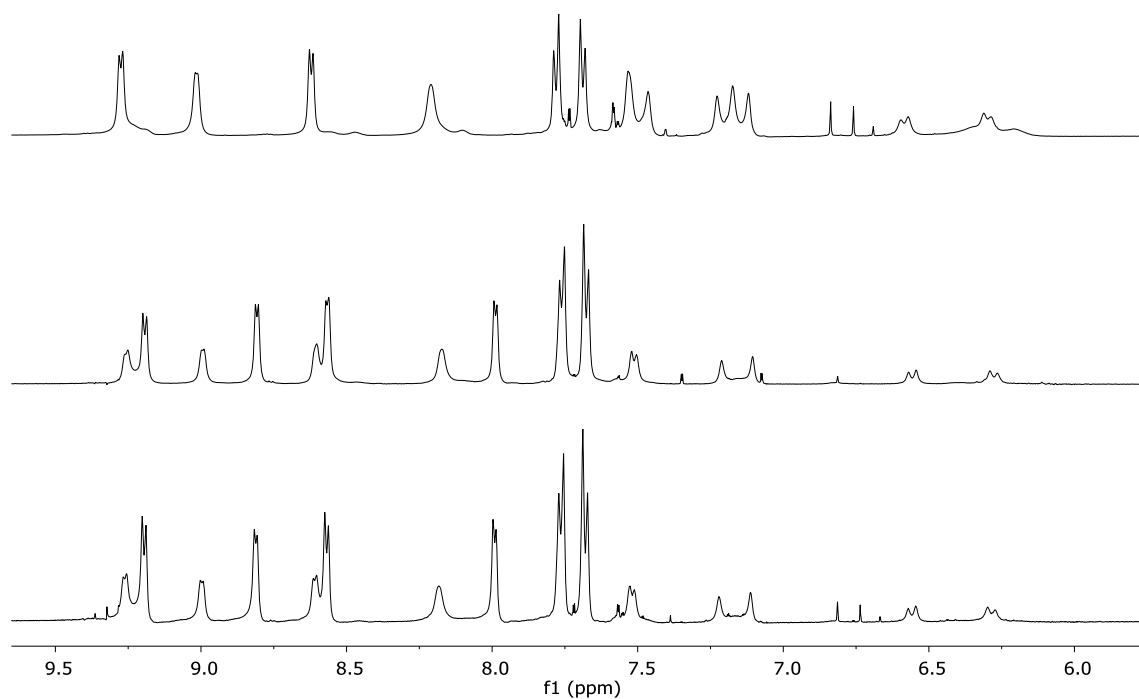


Espectro HMBC (125 y 500 MHz, D₂O) de **R4·8NO₃**.

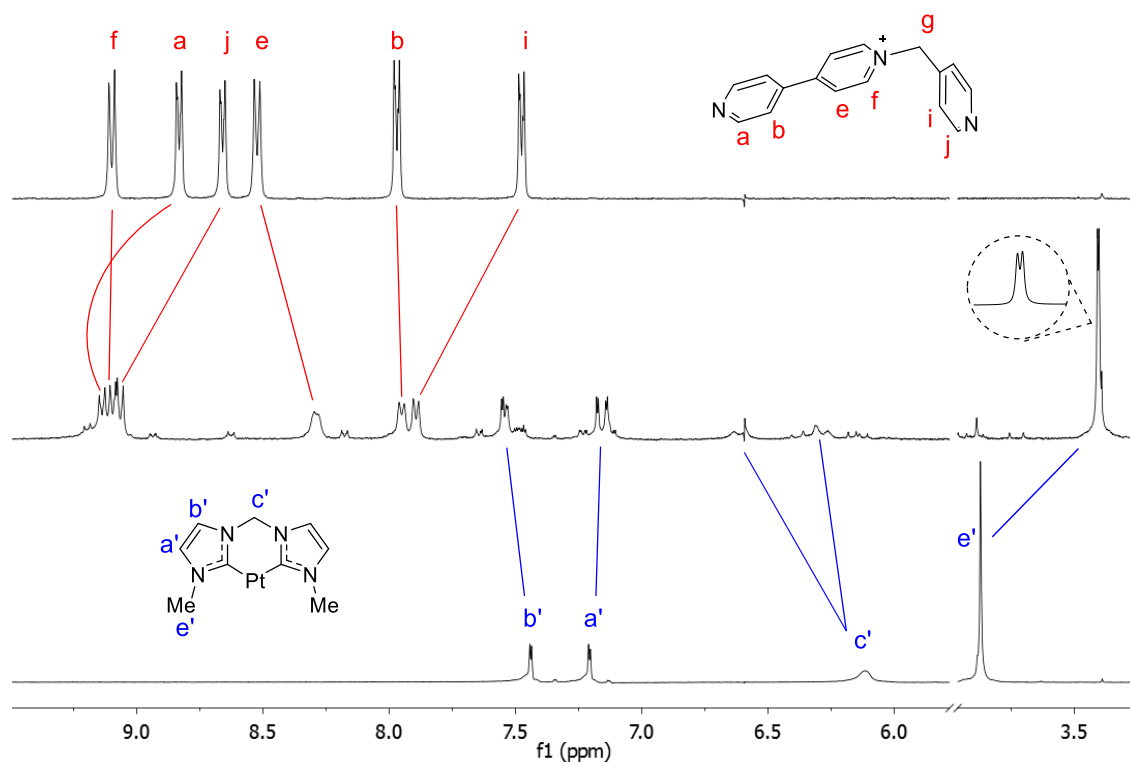


Espectro de RMN de ¹H (500 MHz, D₂O) de **R4·8NO₃** a diferentes concentraciones:

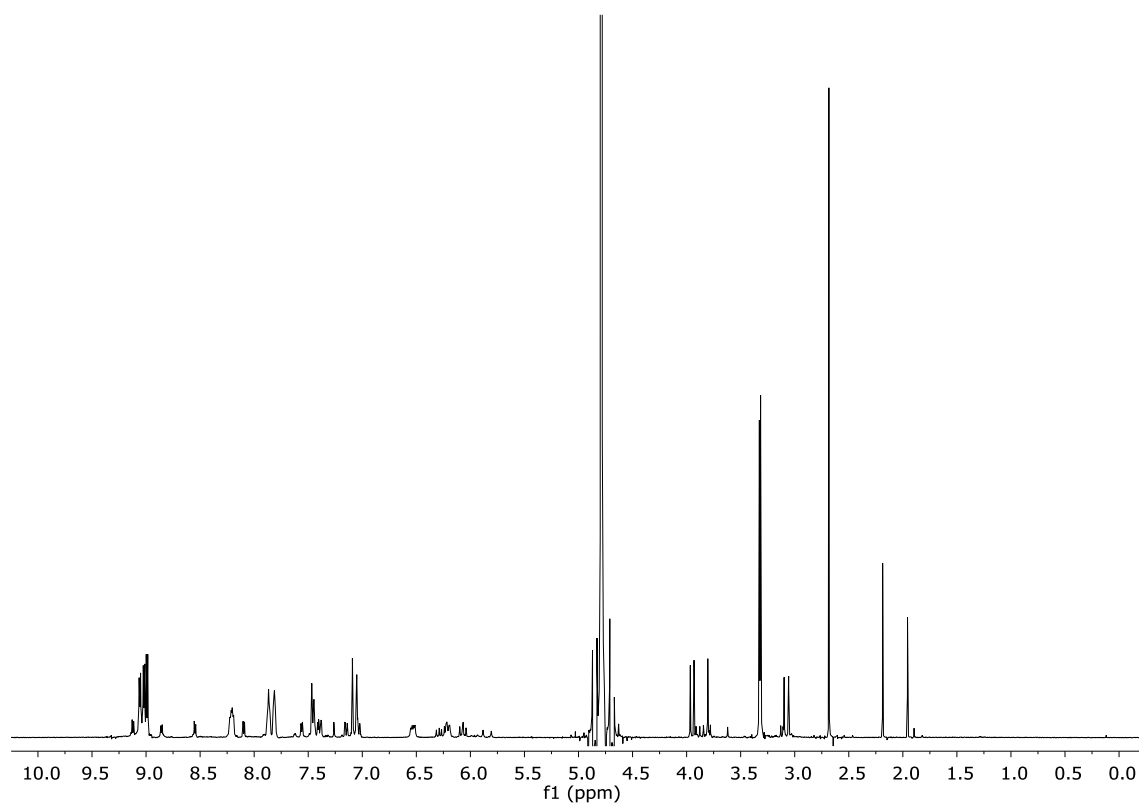
a) 15 mM, b) 10 mM, c) 5 mM, d) 2.5 mM, e) 1.25 mM, f) 0.75 mM, g) 0.375 mM y h) 0.1 mM.



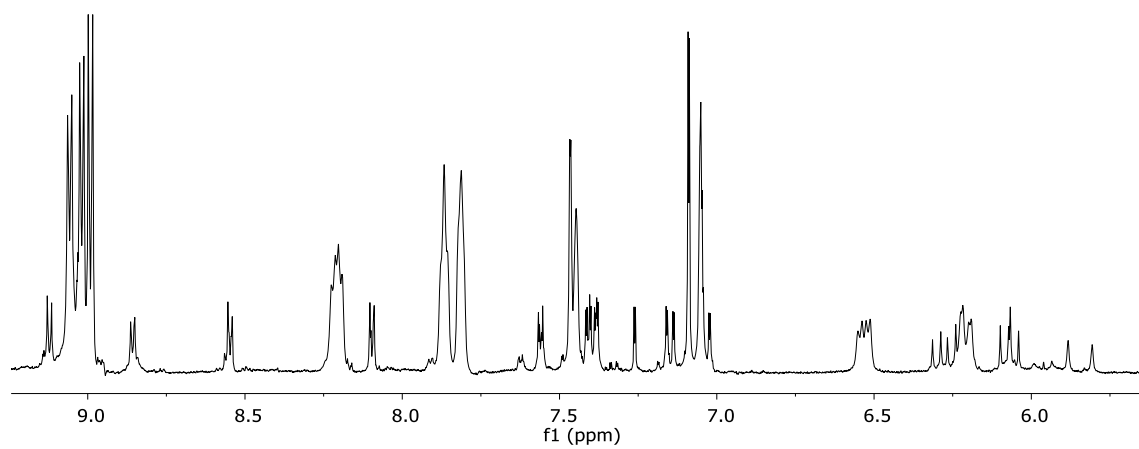
Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, D_2O), de arriba a abajo, de $\text{R4}\cdot\text{8NO}_3$ (5mM) y $\text{R4}\cdot\text{8NO}_3$ presencia de 1.6 % y 3.2% de CD_3CN en el medio, respectivamente.

1.7. Metalociclo $\mathbf{R5} \cdot 6\text{NO}_3$ 

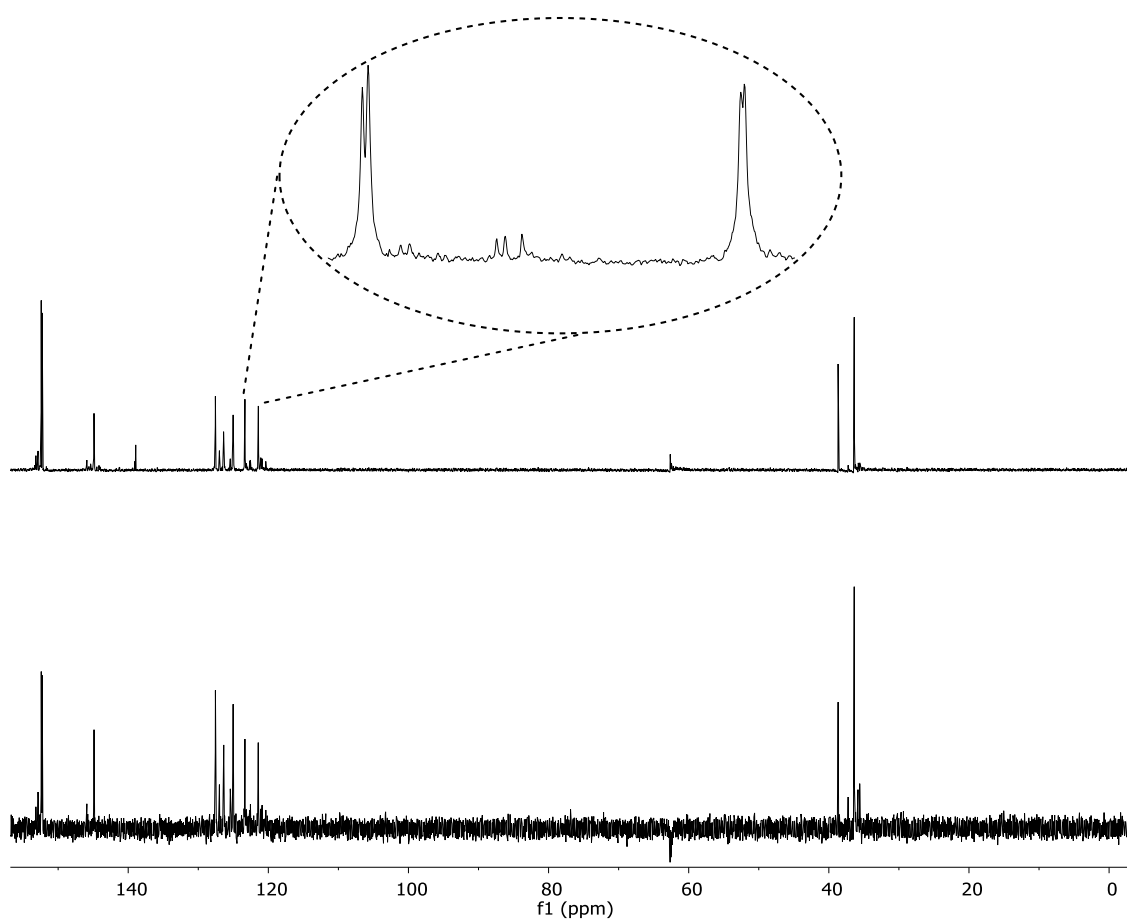
Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, D_2O) de **1** (arriba), $\mathbf{R5} \cdot 6\text{NO}_3$ (centro) y $\mathbf{6(Pt)} \cdot 2\text{NO}_3$ (abajo).



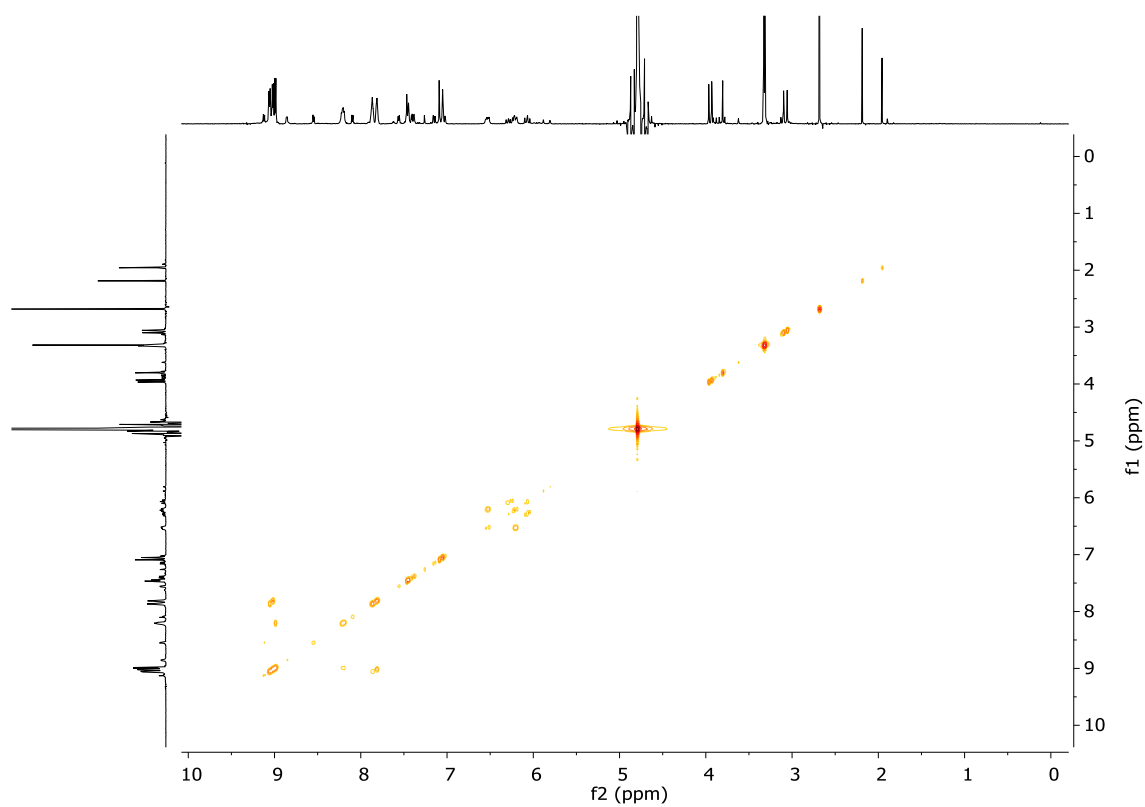
Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, D_2O) de $\text{R5}\cdot\text{6NO}_3$.



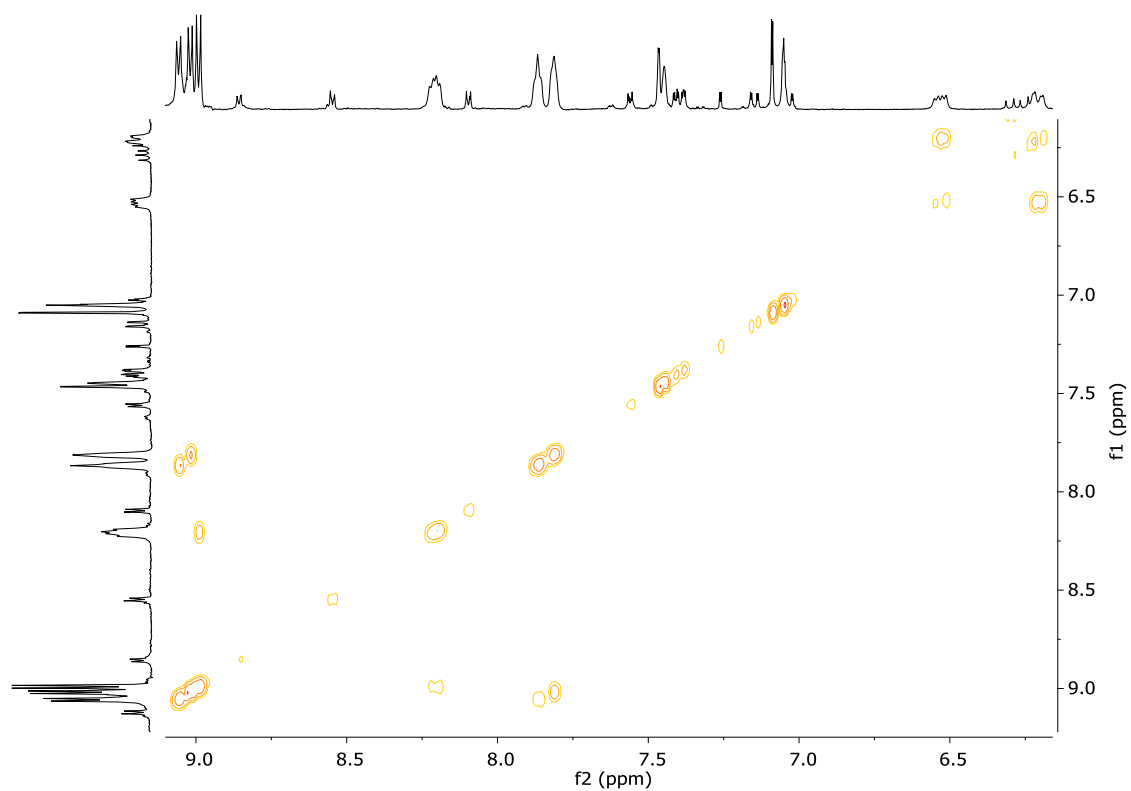
Espectro de RMN de ^1H ampliado (500 MHz, D_2O) de $\text{R5}\cdot\text{6NO}_3$.



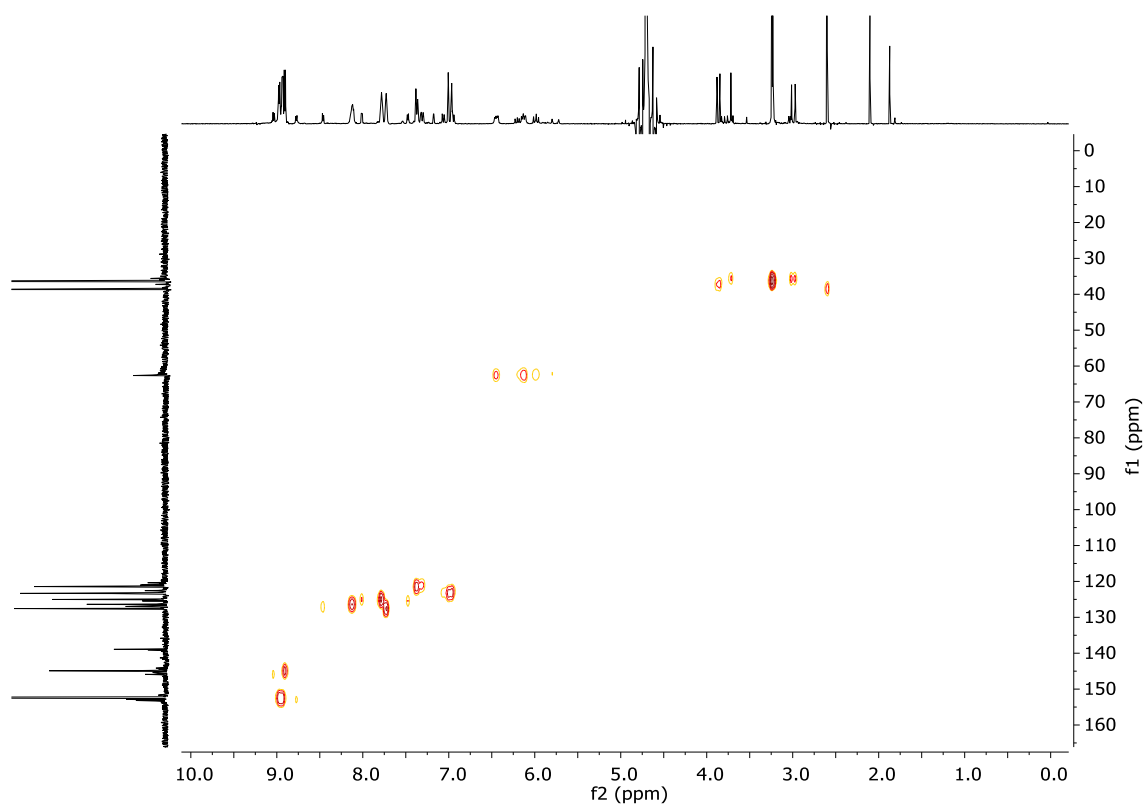
Espectro de RMN de ^{13}C NMR y DEPT (125 MHz, D_2O) de $\text{R5}\cdot 6\text{NO}_3$.



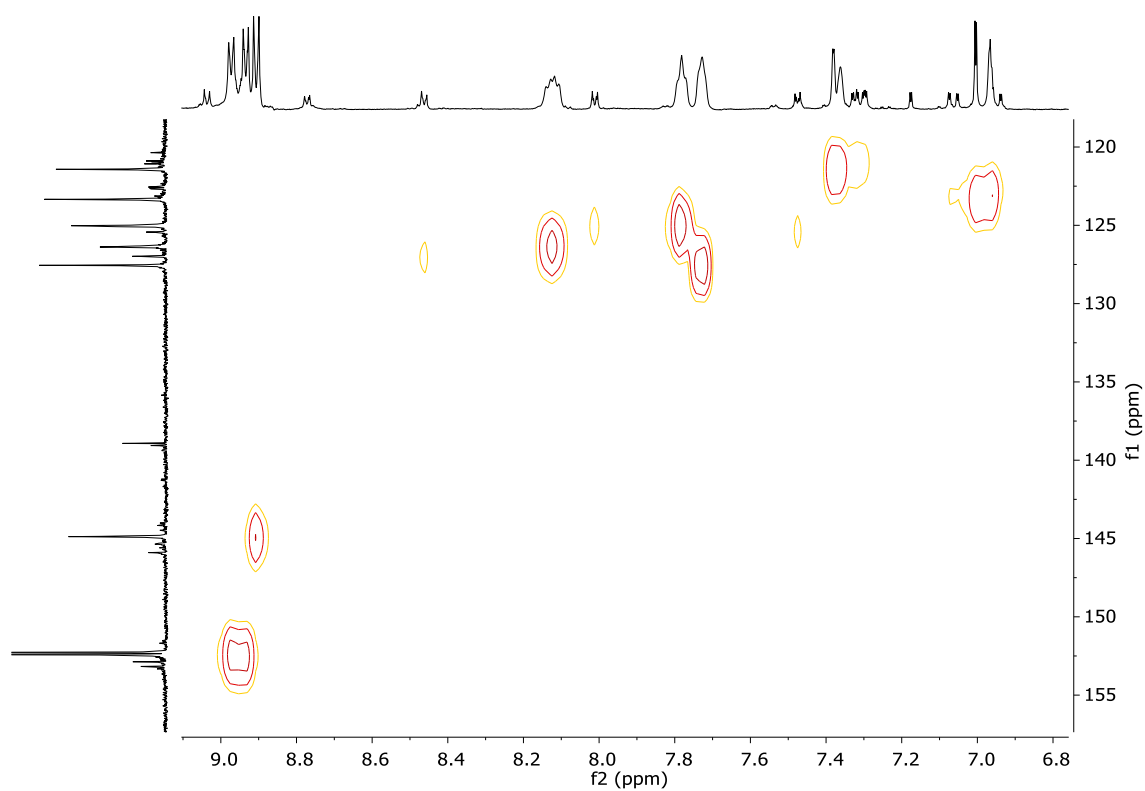
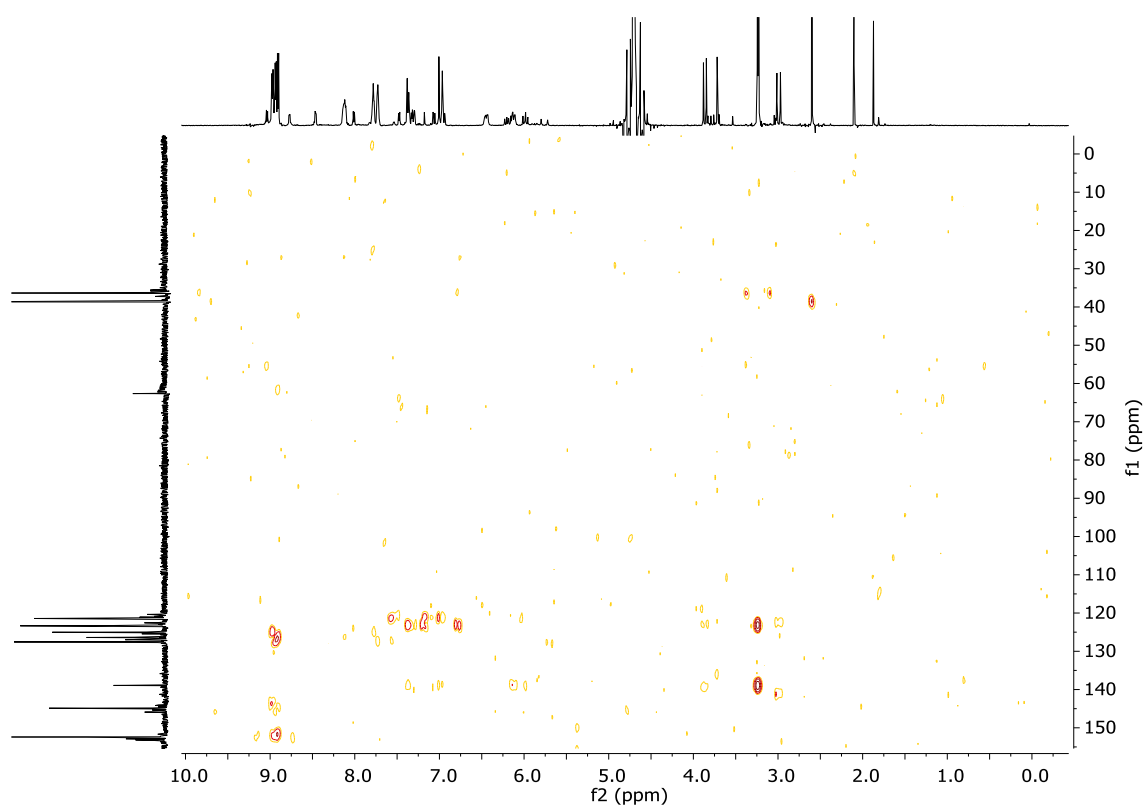
Espectro COSY (500 MHz, D_2O) de $\text{R5}\cdot 6\text{NO}_3$.

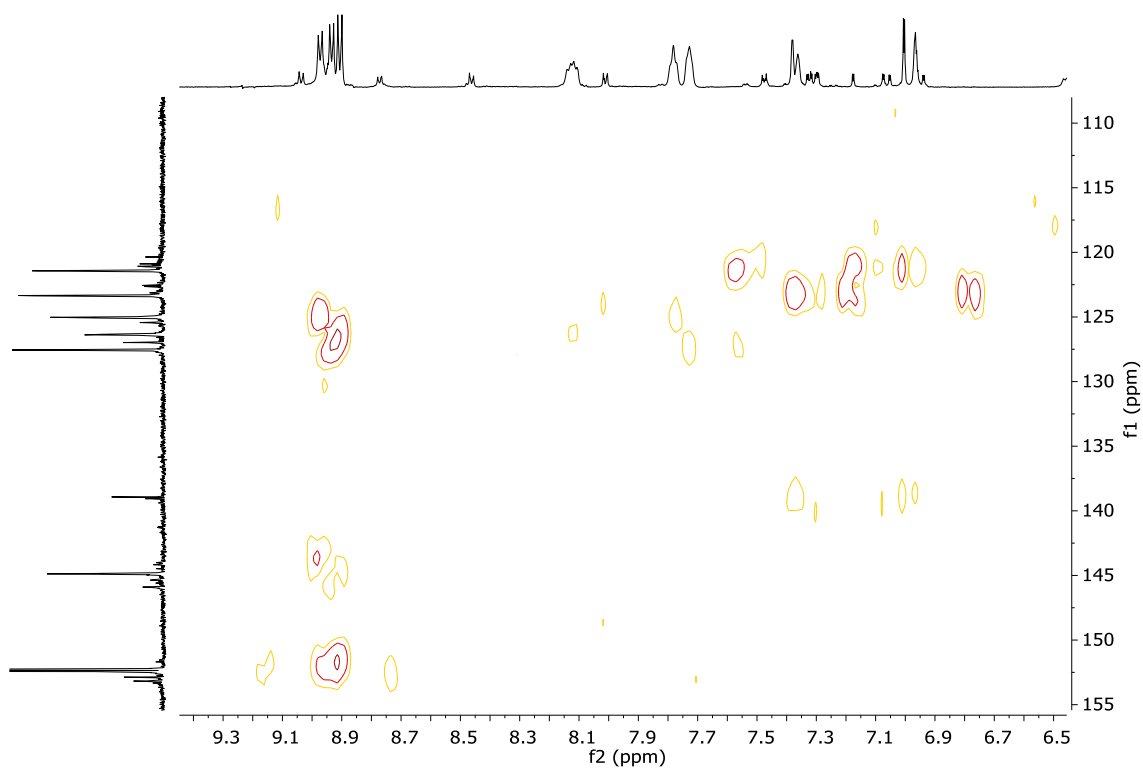


Espectro COSY ampliado (500 MHz, D₂O) de **R5·6NO₃**.

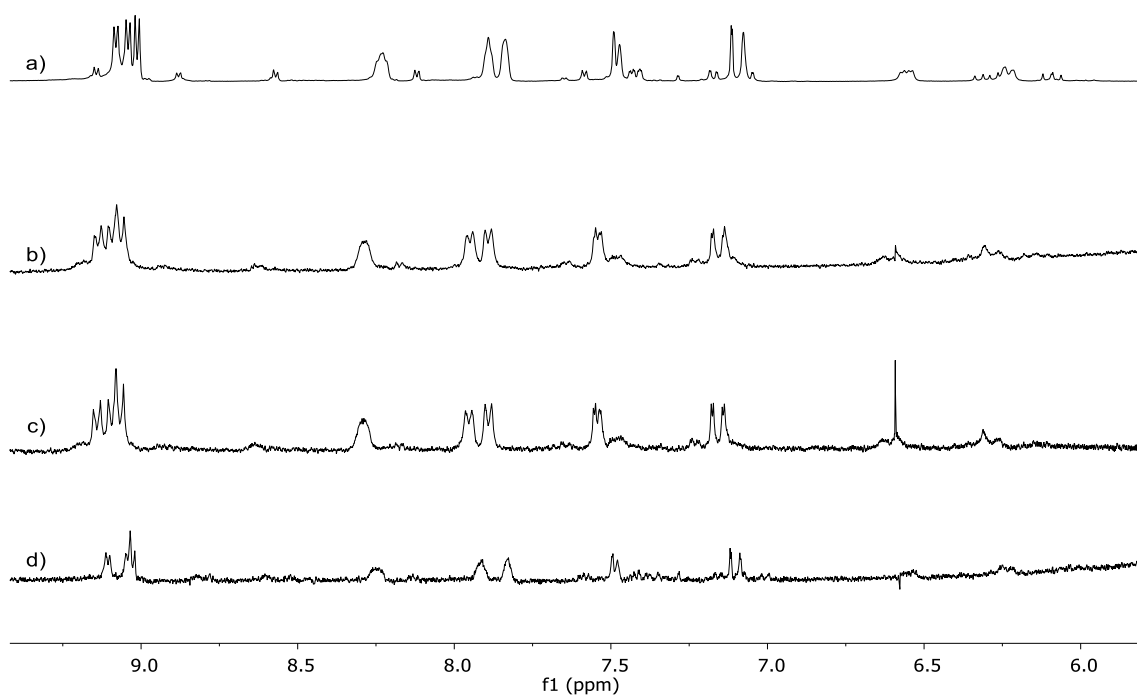


Espectro HSQC (125 y 500 MHz, D₂O) de **R5·6NO₃**.

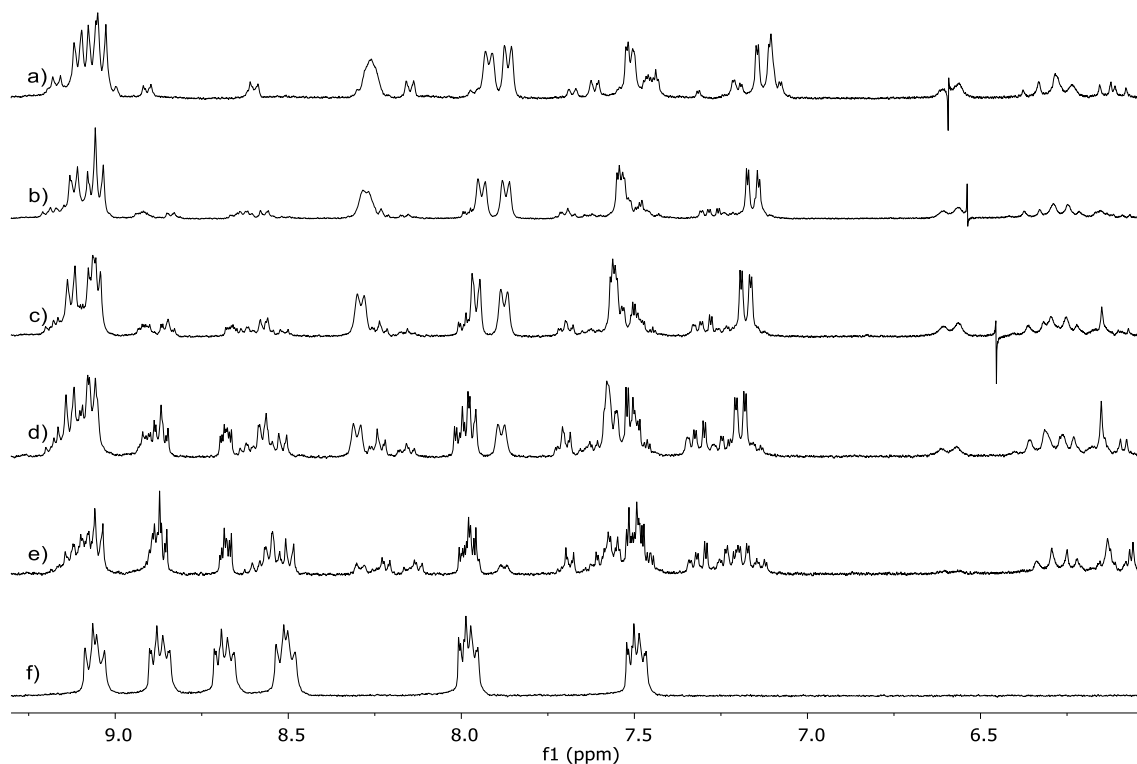
Espectro HSQC ampliado (125 y 500 MHz, D₂O) de **R5-6NO₃**.Espectro HMBC (125 y 500 MHz, D₂O) de **R5-6NO₃**.



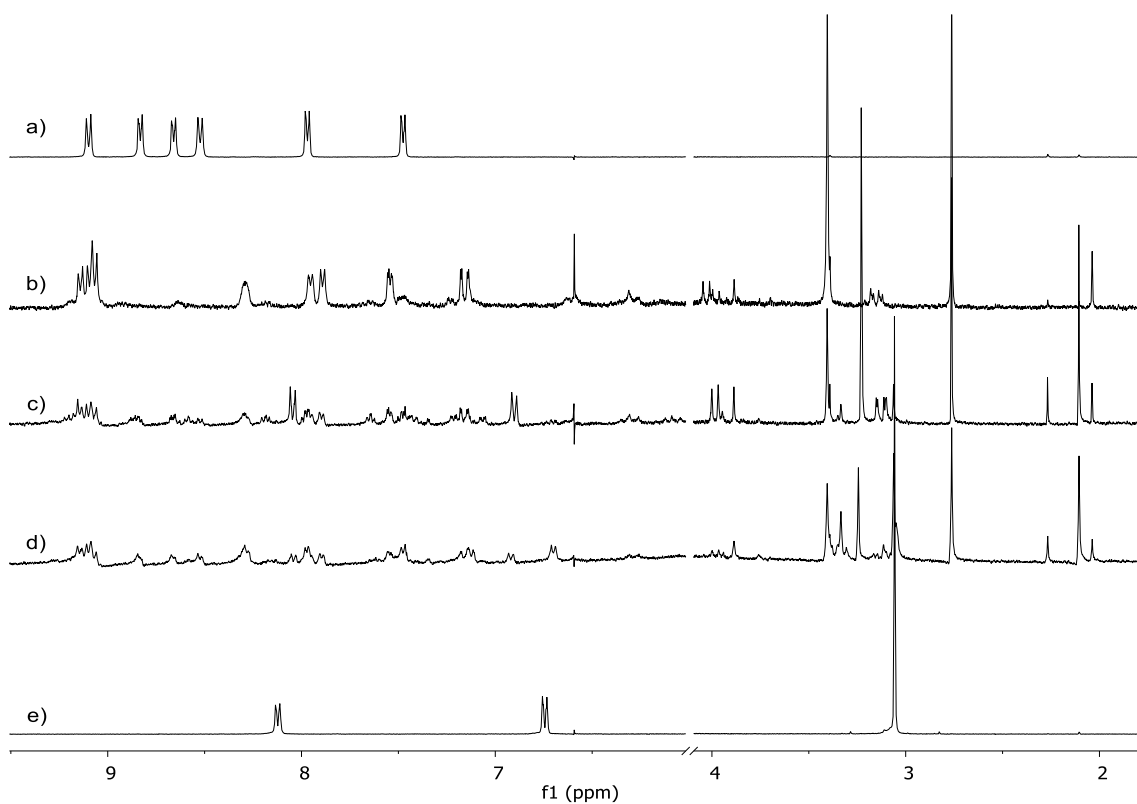
Espectro HMBC (125 y 500 MHz, D₂O) de **R5-6NO₃**.



Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, D₂O) de **R5-6NO₃** a diferentes concentraciones:
a) 5mM; b) 2.5 mM, c) 1.25 mM y d) 0.1 mM.

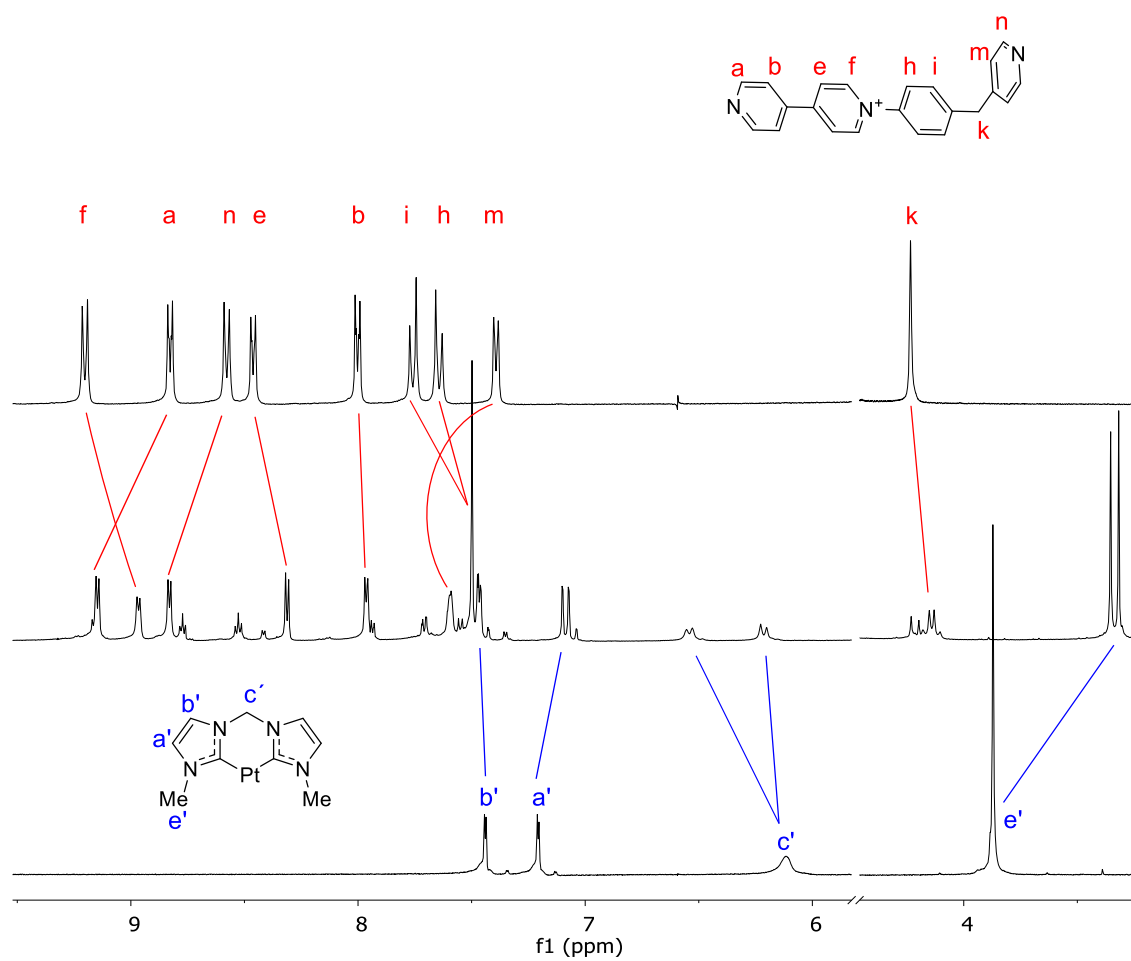


Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, D_2O) de a) R5-6NO_3 (5mM), R5-8NO_3 en presencia de b) 10 %, c) 20%, d) 30%, y e) 50% de CD_3CN en el medio y f) ligando **1** (5 mM, $\text{D}_2\text{O}/\text{CD}_3\text{CN}$ 1:1).

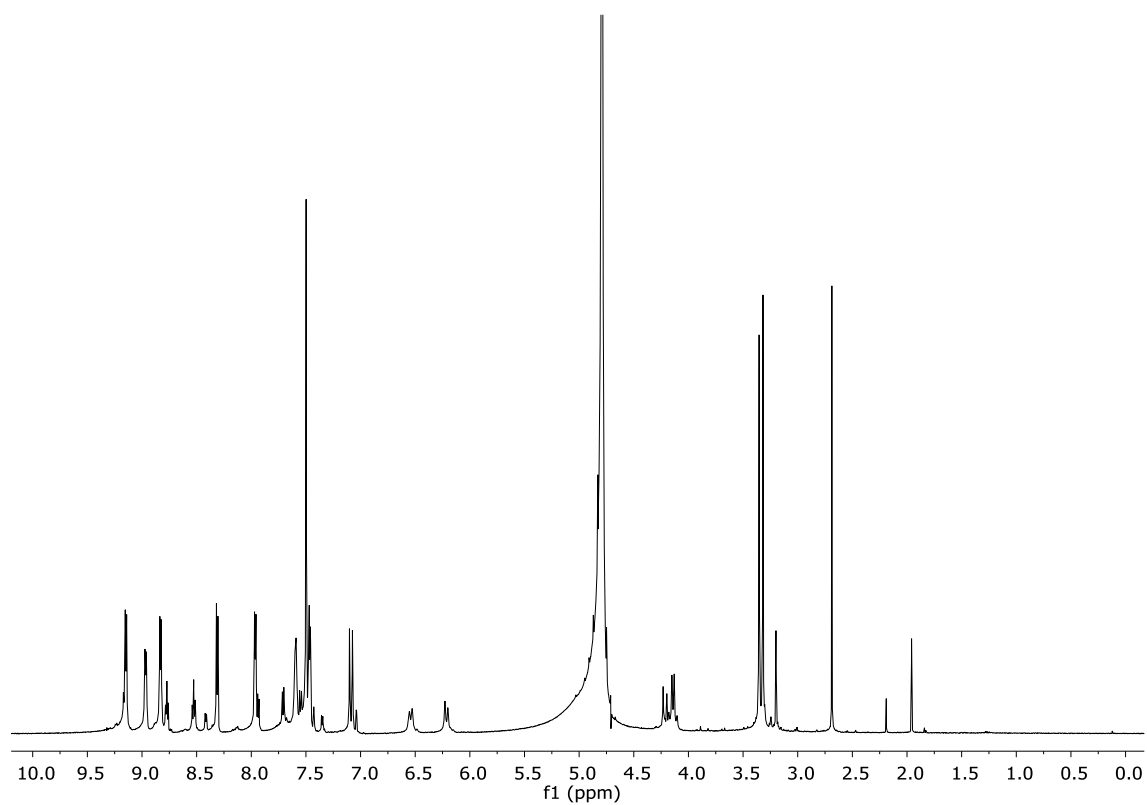
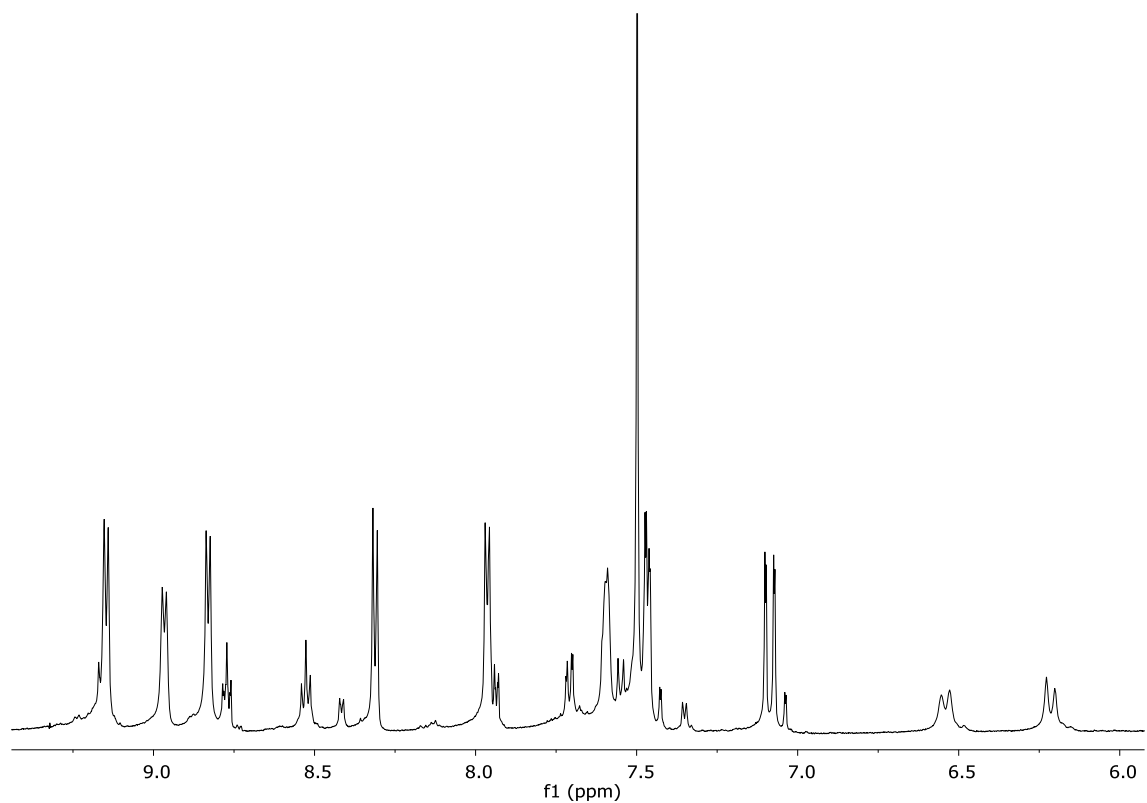


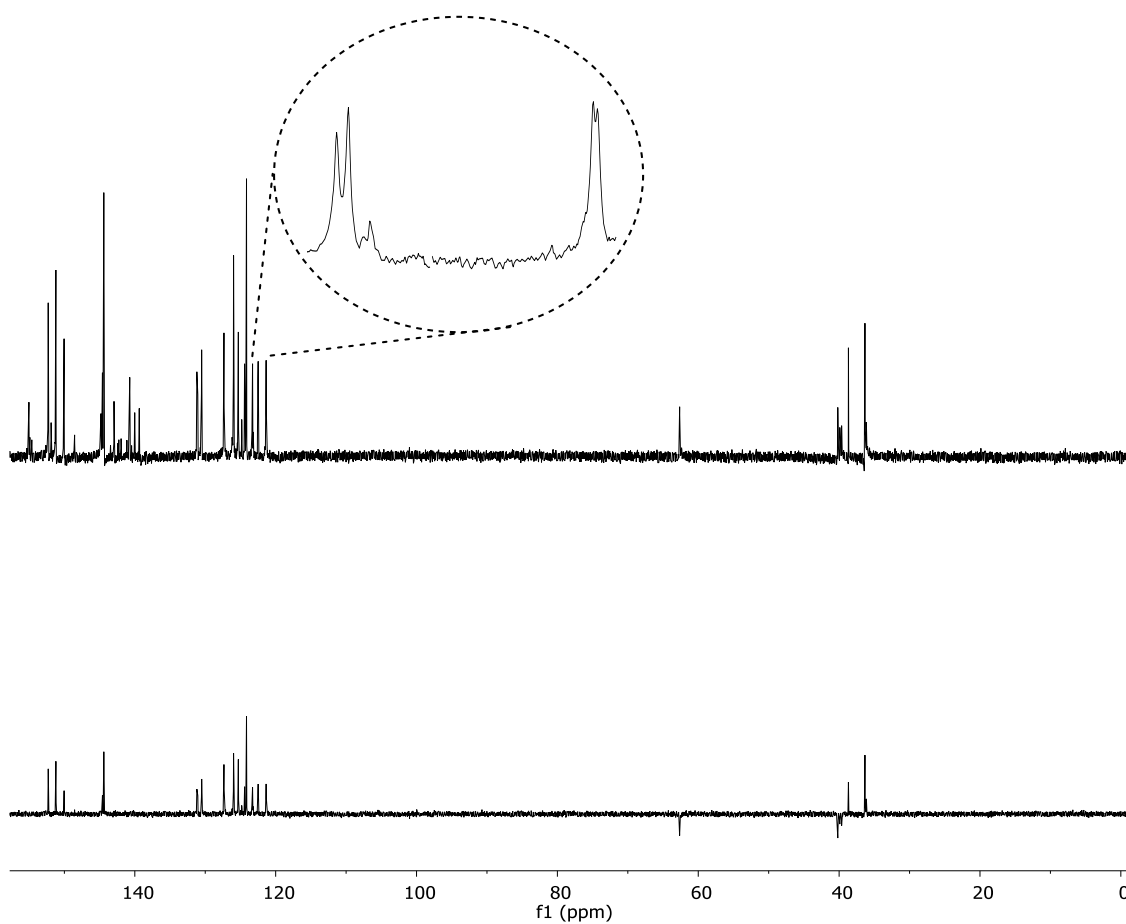
Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, D_2O) de a) **1**, b) R5-6NO_3 (1.25mM), R5-8NO_3 en presencia de 2 equiv. de 4-DMAP a c) $t=0$ h y d) $t=48$ h y e) 4-DMAP.

1.8. Metalociclo R6·6NO₃

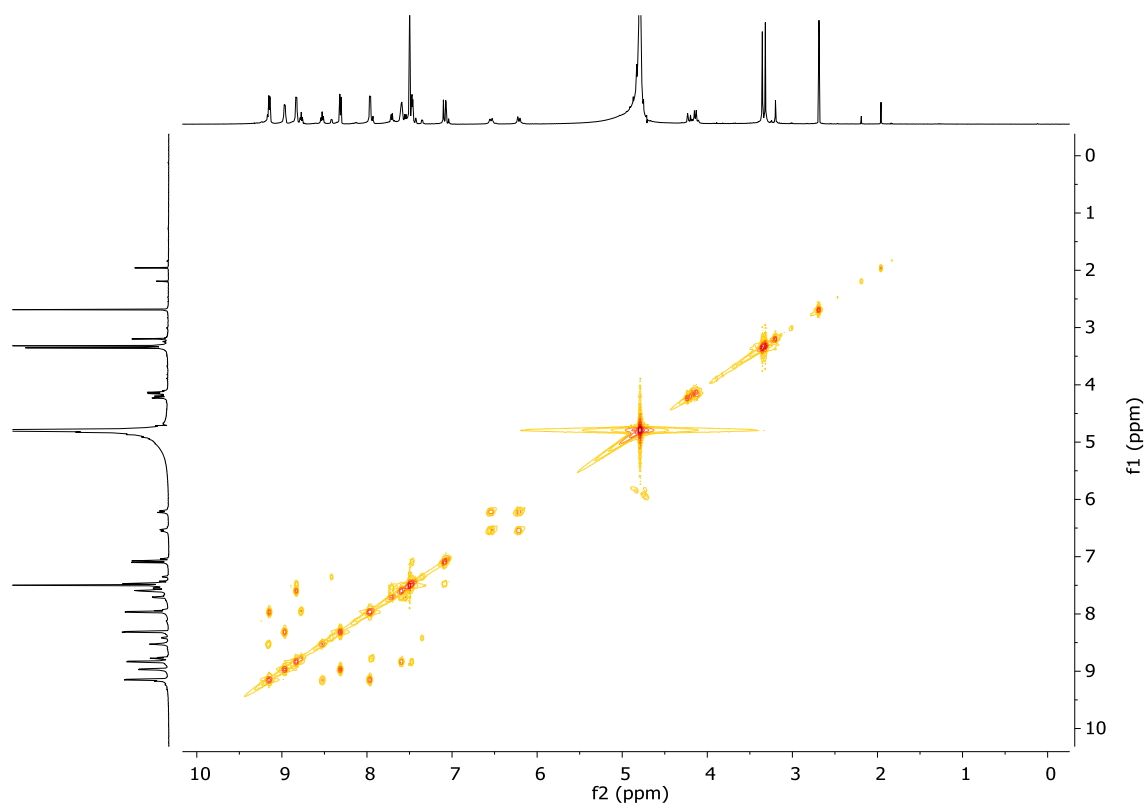


Espectro de RMN de ¹H (500 MHz, D₂O) de **2** (arriba), **R6·6NO₃** (centro) y **6(Pt)·2NO₃** (abajo).

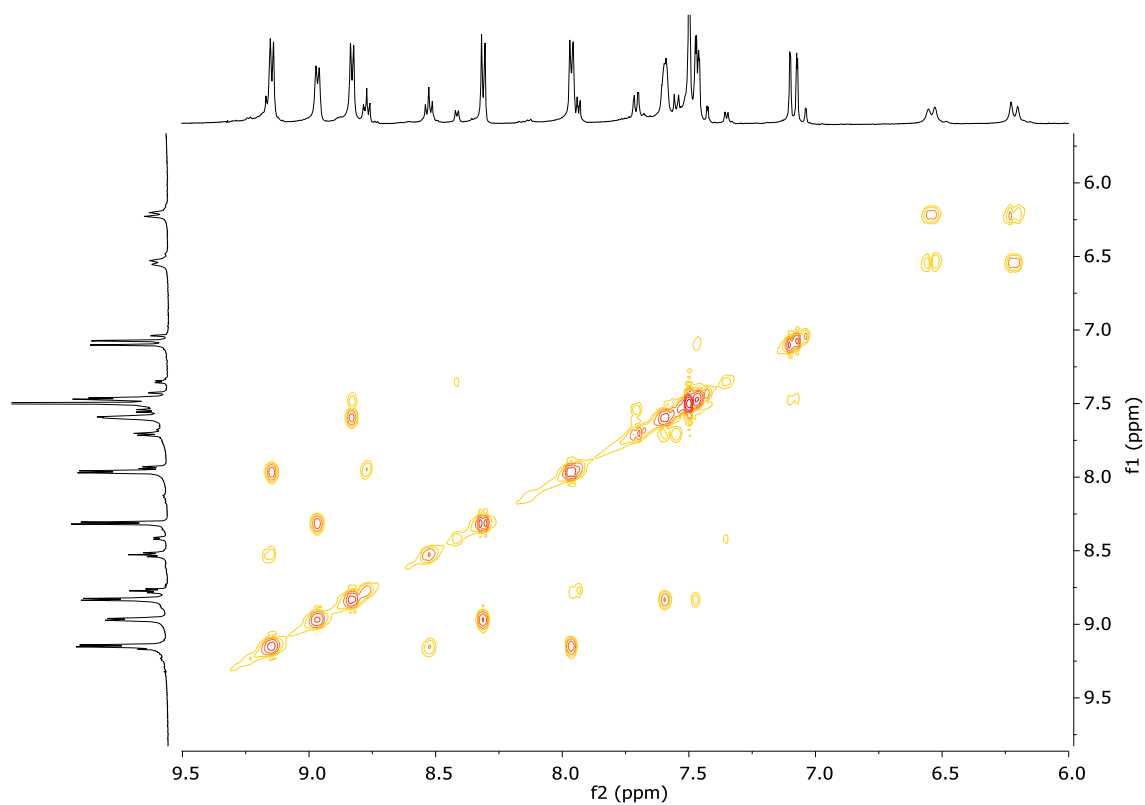
Espectro de RMN de ¹H (500 MHz, D₂O) de **R6-6NO₃**.Espectro de RMN de ¹H ampliado (500 MHz, D₂O) de **R6-6NO₃**.



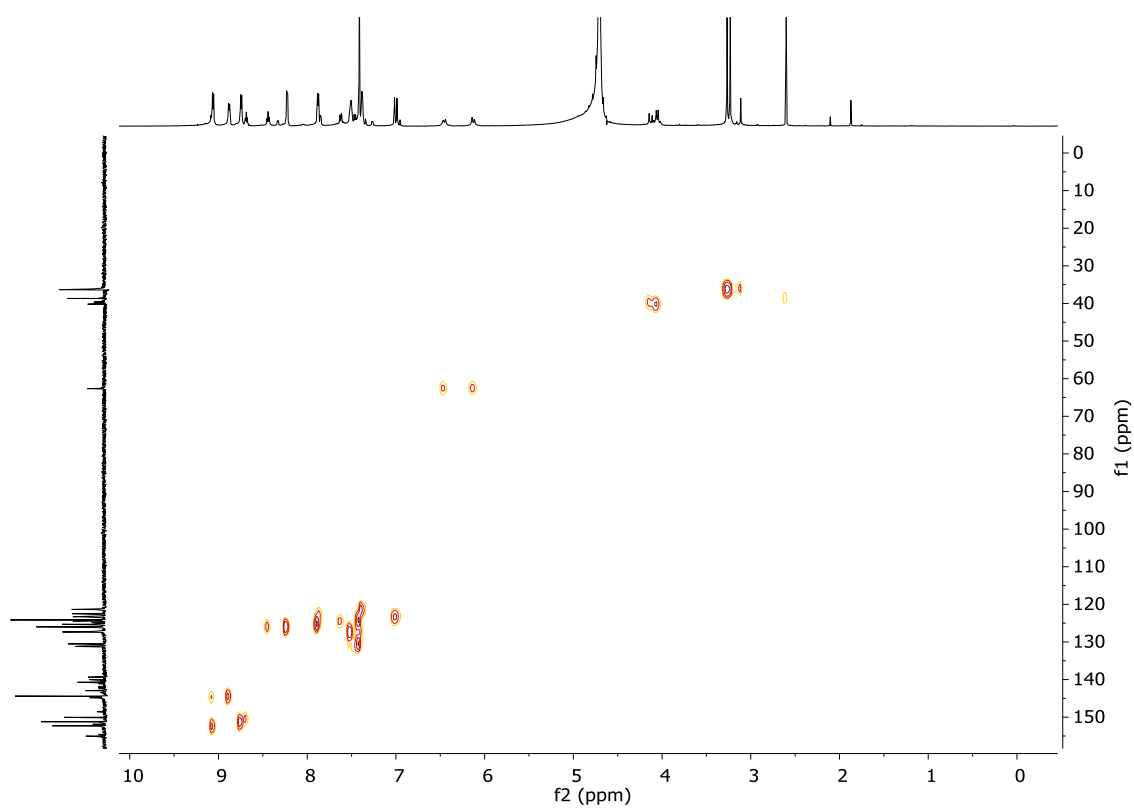
Espectro de RMN de ^{13}C NMR y DEPT (125 MHz, D_2O) de $\text{R6}\cdot 6\text{NO}_3$.



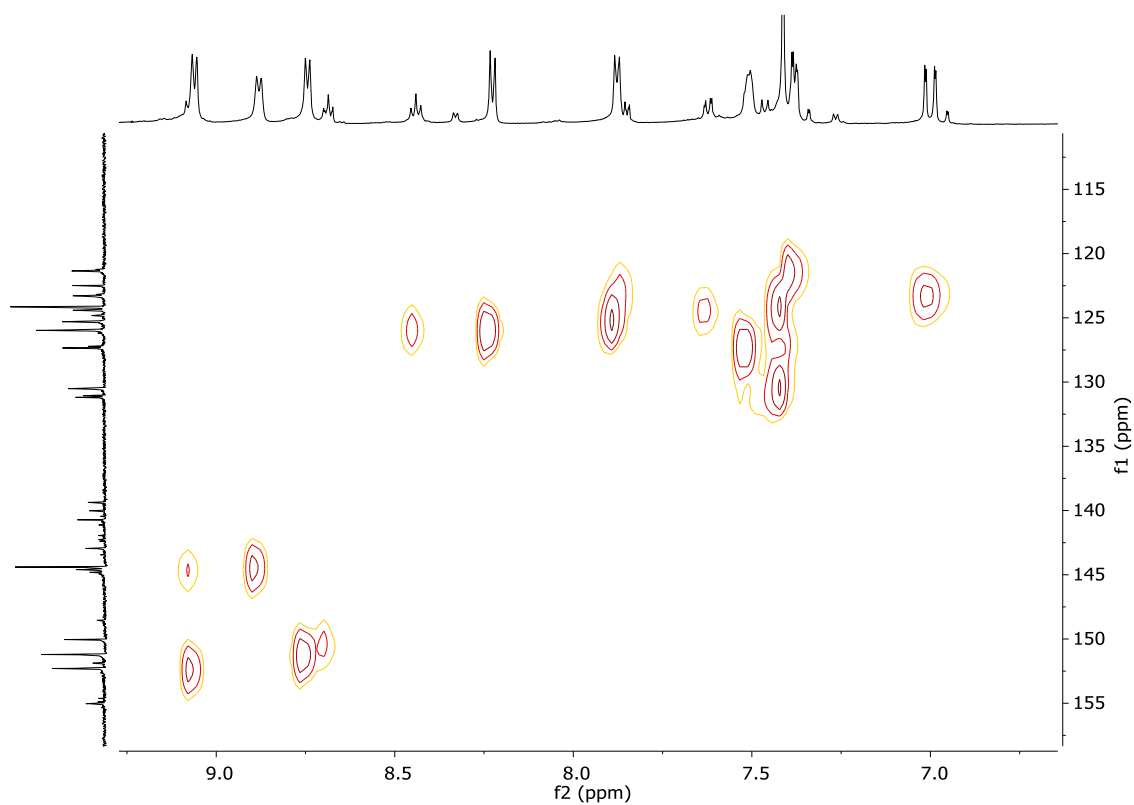
Espectro COSY (500 MHz, D_2O) de $\text{R6}\cdot 6\text{NO}_3$.



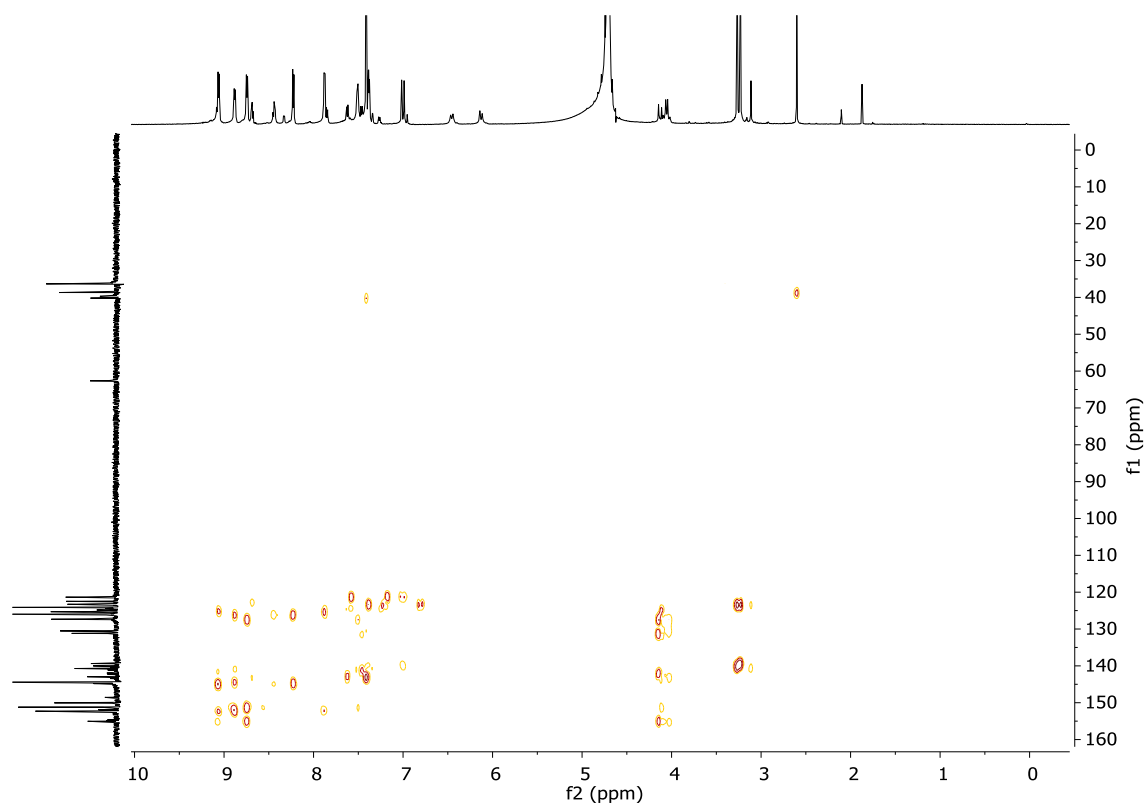
Espectro COSY ampliado (500 MHz, D₂O) de **R6·6NO₃**.



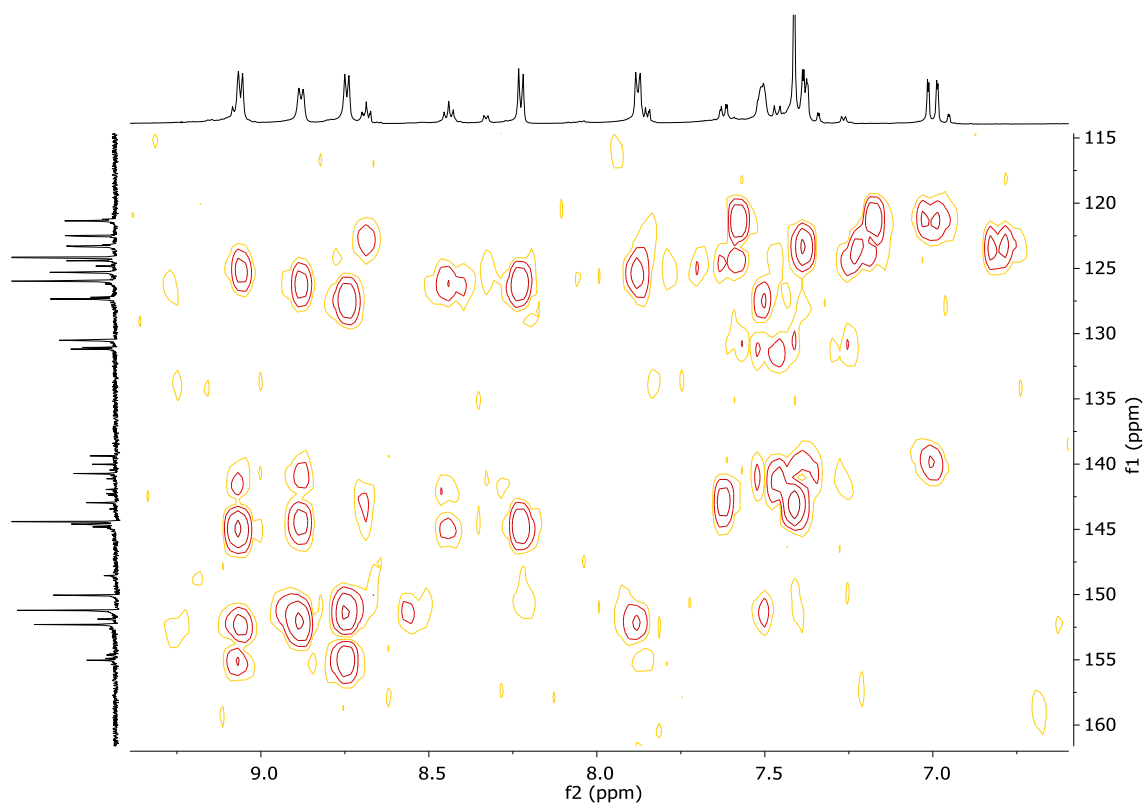
Espectro HSQC (125 y 500 MHz, D₂O) de **R6·6NO₃**.



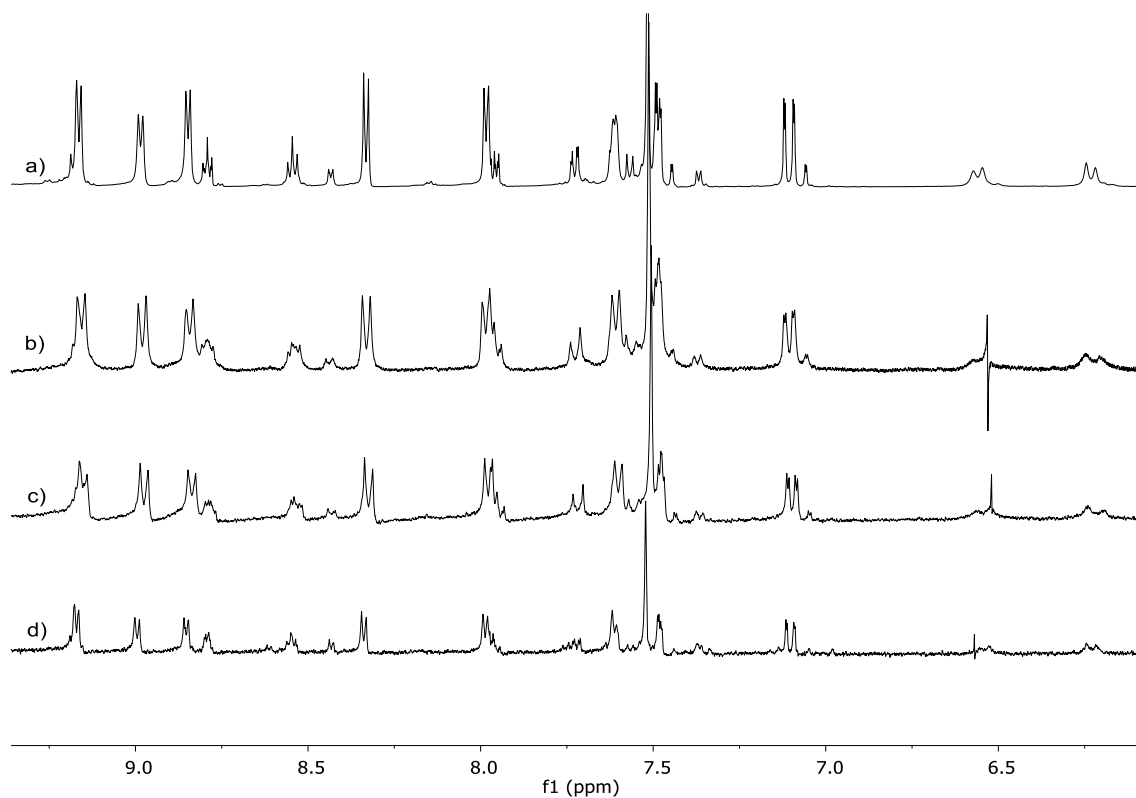
Espectro HSQC ampliado (125 y 500 MHz, D₂O) de **R6-6NO₃**.



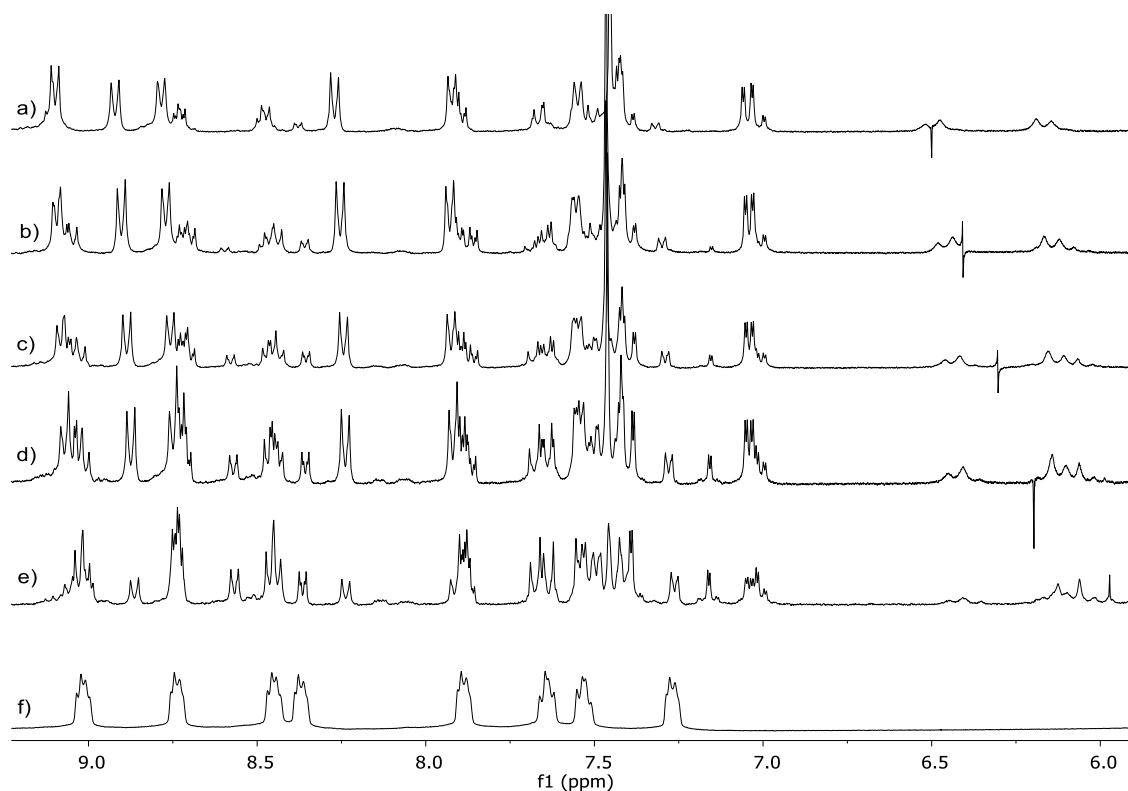
Espectro HMBC (125 y 500 MHz, D₂O) de **R6-6NO₃**.



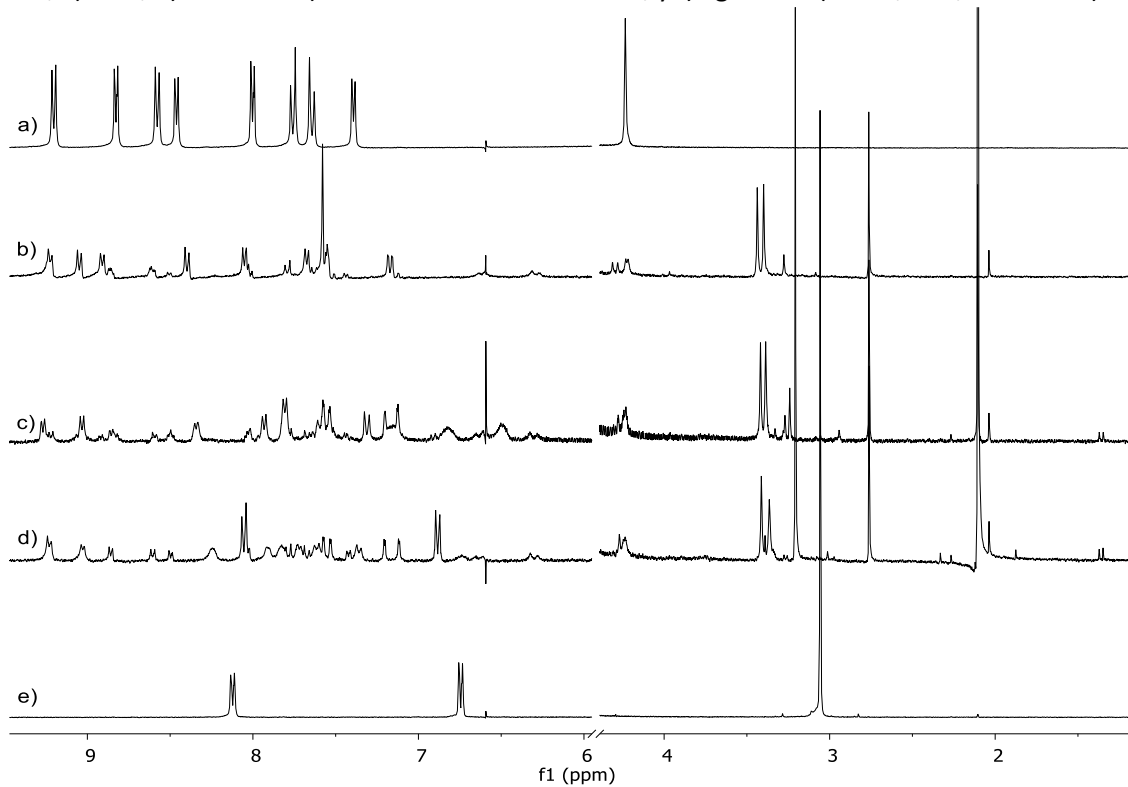
Espectro HMBC ampliado (125 y 500 MHz, D₂O) de **R6-6NO₃**.



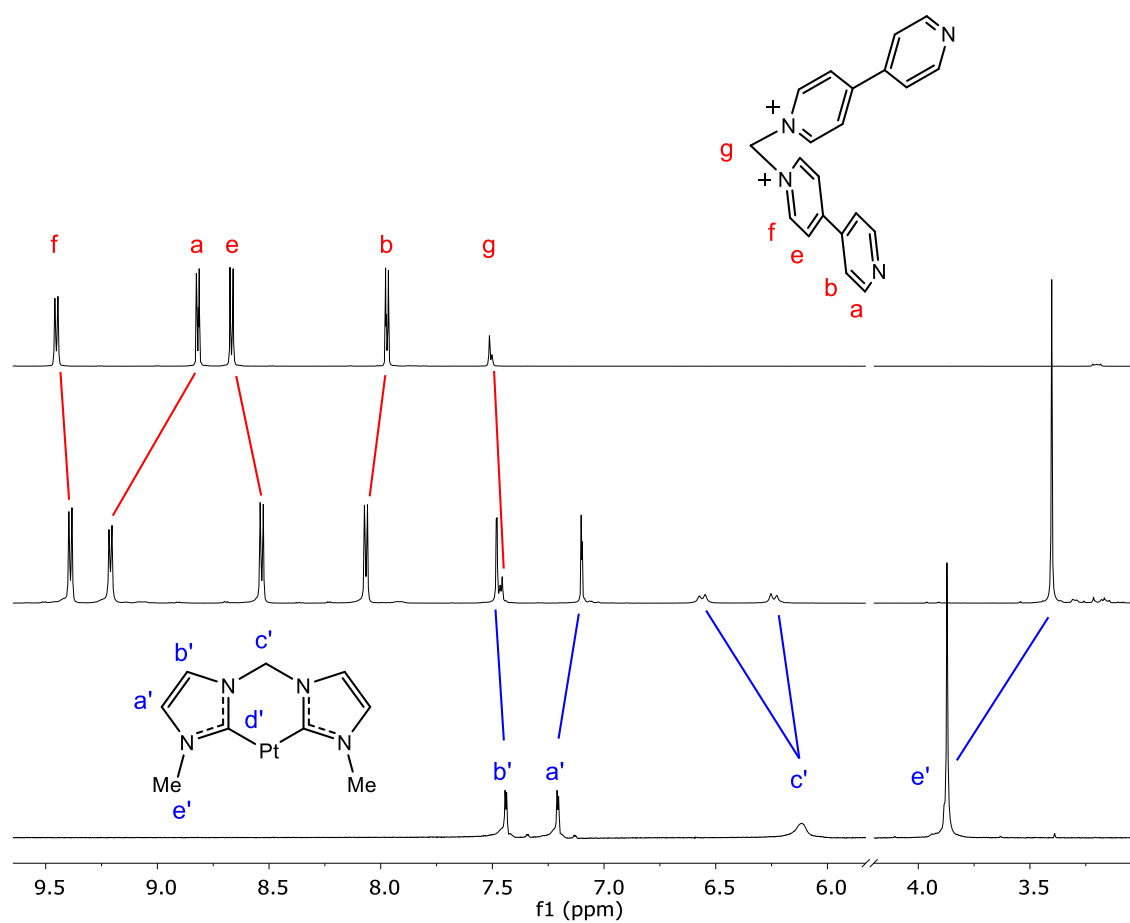
Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, D₂O) de **R6-6NO₃** a diferentes concentraciones: a) 5mM; b) 2.5 mM, c) 1.25 mM and d) 0.1 mM.



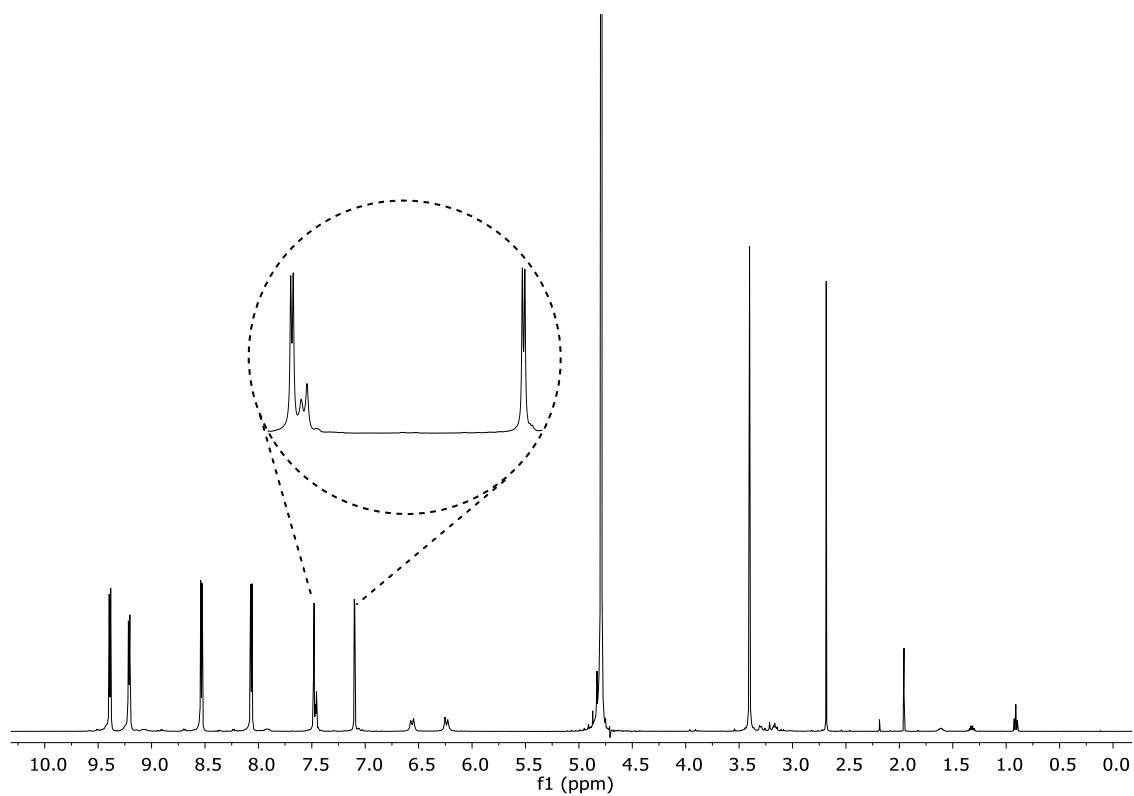
Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, D_2O) de: a) $\text{R6}\cdot 6\text{NO}_3$ (5mM), $\text{R6}\cdot 6\text{NO}_3$ en presencia de b) 10 %, c) 20%, d) 30% and e) 50% de CD_3CN en el medio, y f) ligando **2** (5 mM, $\text{D}_2\text{O}/\text{CD}_3\text{CN}$ 1:1).



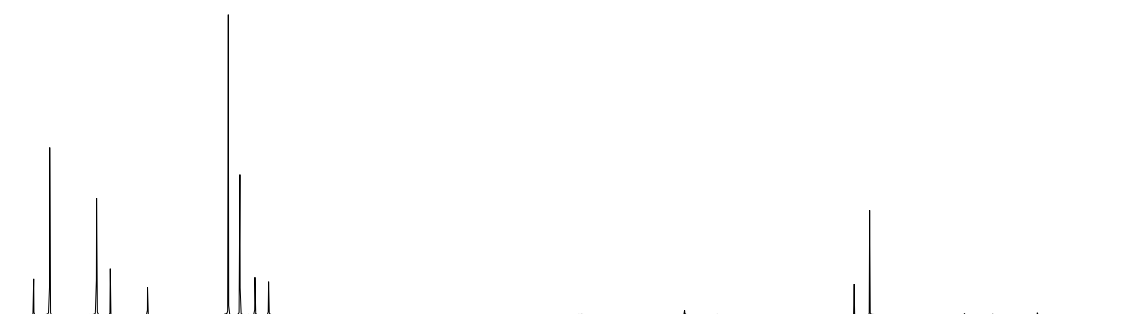
Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, D_2O) de a) **2** b) $\text{R6}\cdot 6\text{NO}_3$ (1.25mM), $\text{R6}\cdot 6\text{NO}_3$ en presencia de 2 equiv. de 4-DMAP 48h, c) $\text{R6}\cdot 6\text{NO}_3$ con 4 equiv. 4-DMAP $t=0$ y d) $t=48\text{h}$ y e) 4-DMAP.

1.9. Metalociclo $R7 \cdot 8NO_3$ 

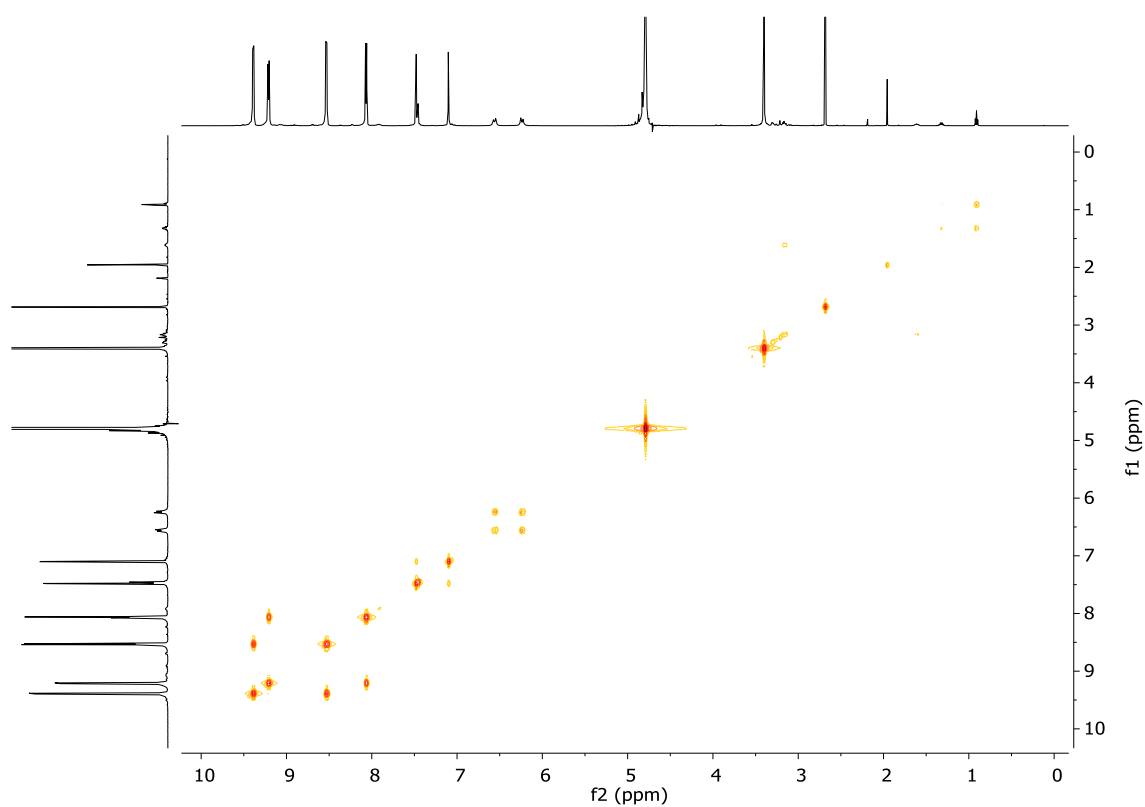
Espectro de RMN de 1H (500 MHz, D_2O) de **3** (arriba), $R7 \cdot 8NO_3$ (centro) y $6(Pt) \cdot 2NO_3$ (abajo).



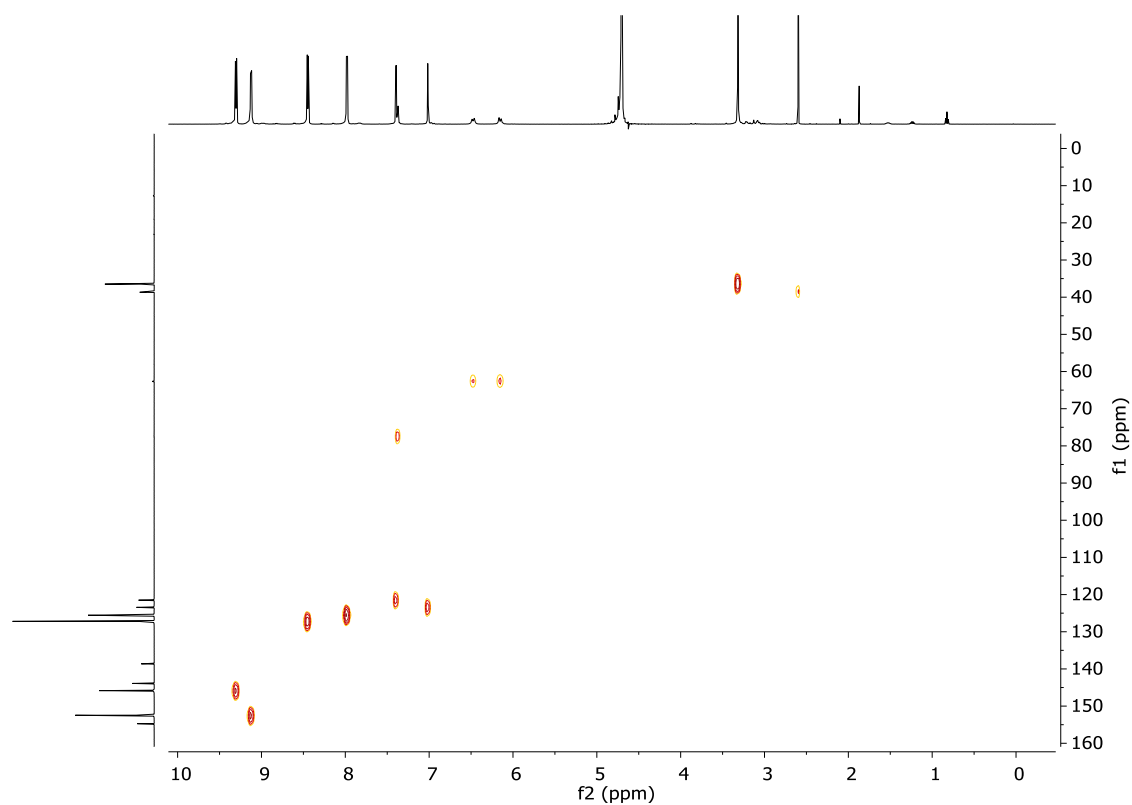
Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, D_2O) de **R7·8NO₃**.



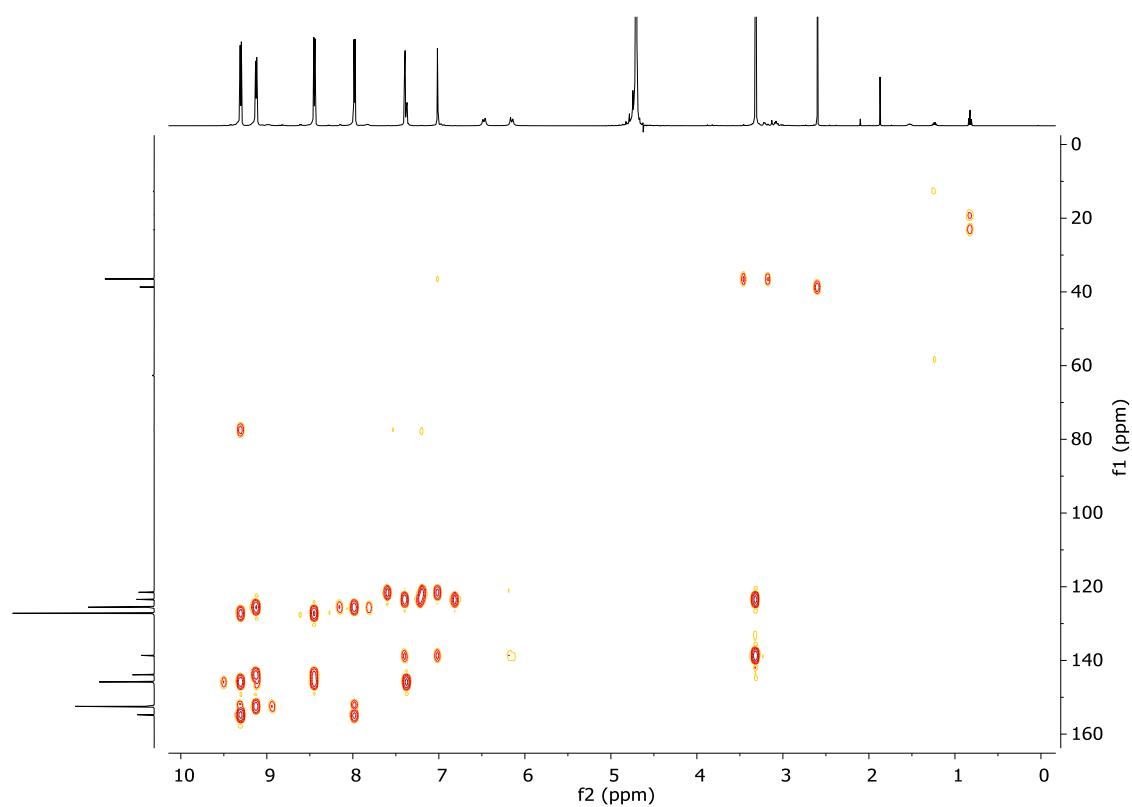
Espectro de RMN de ^{13}C NMR y DEPT (125 MHz, D_2O) de **R7·8NO₃**.



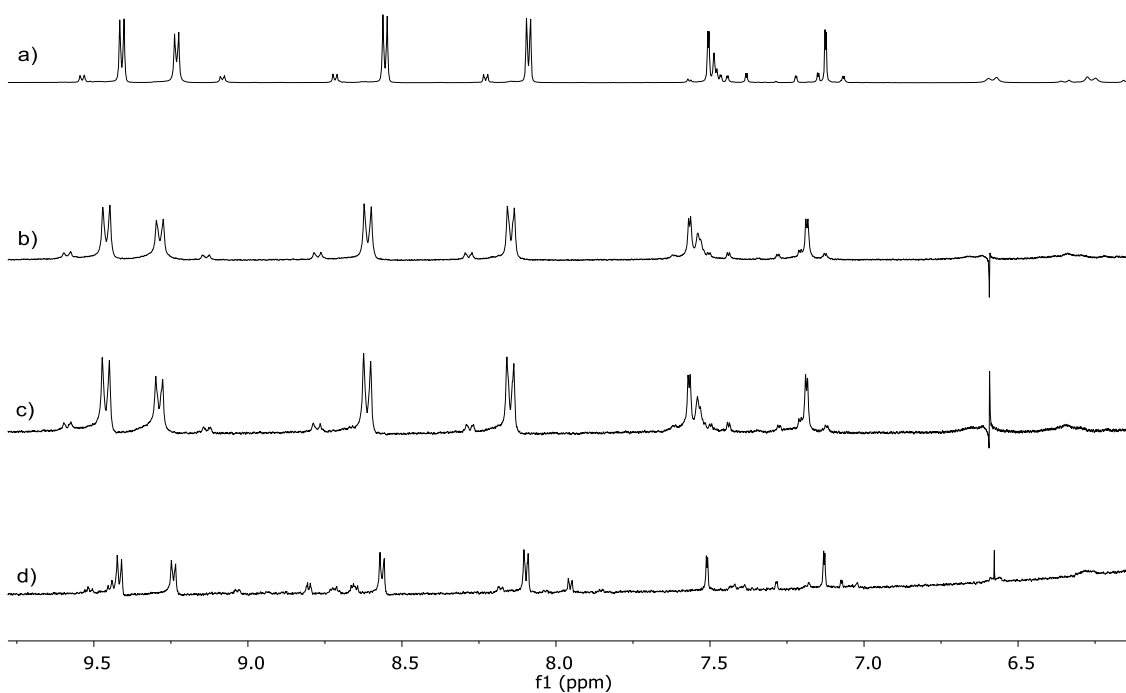
Espectro COSY (500 MHz, D₂O) de **R7·8NO₃**.



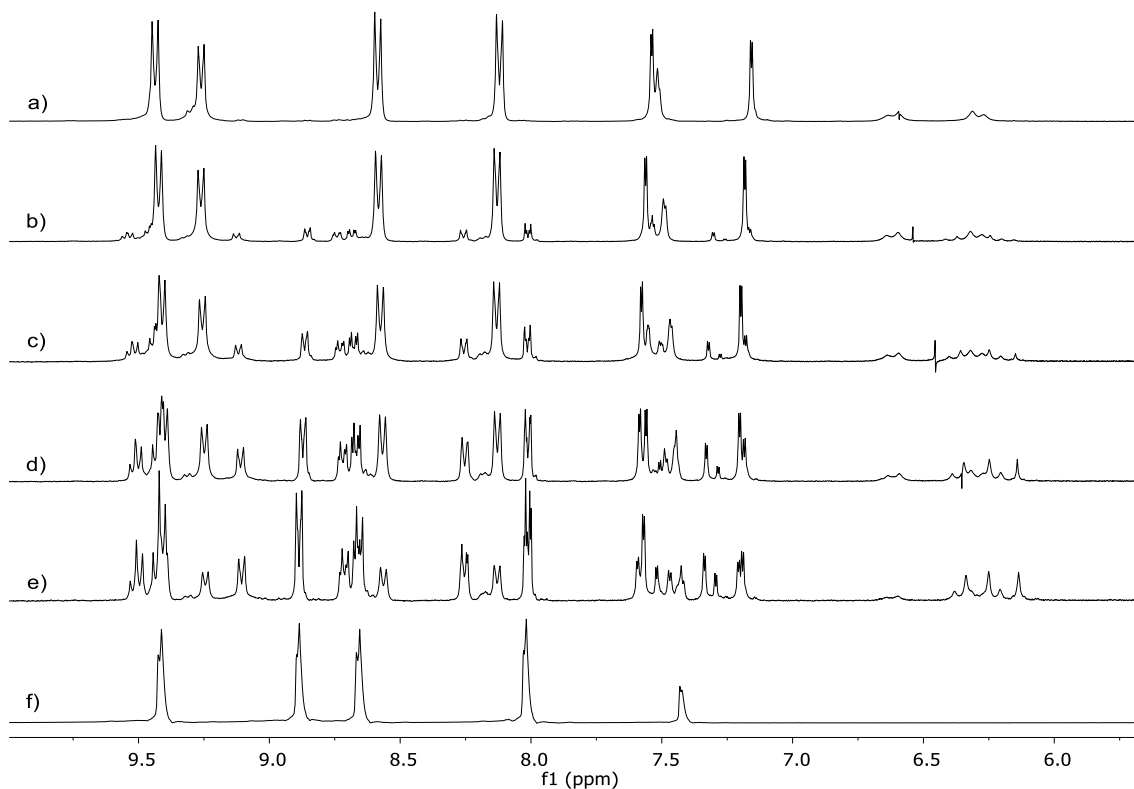
Espectro HSQC (125 y 500 MHz, D₂O) de **R7·8NO₃**.



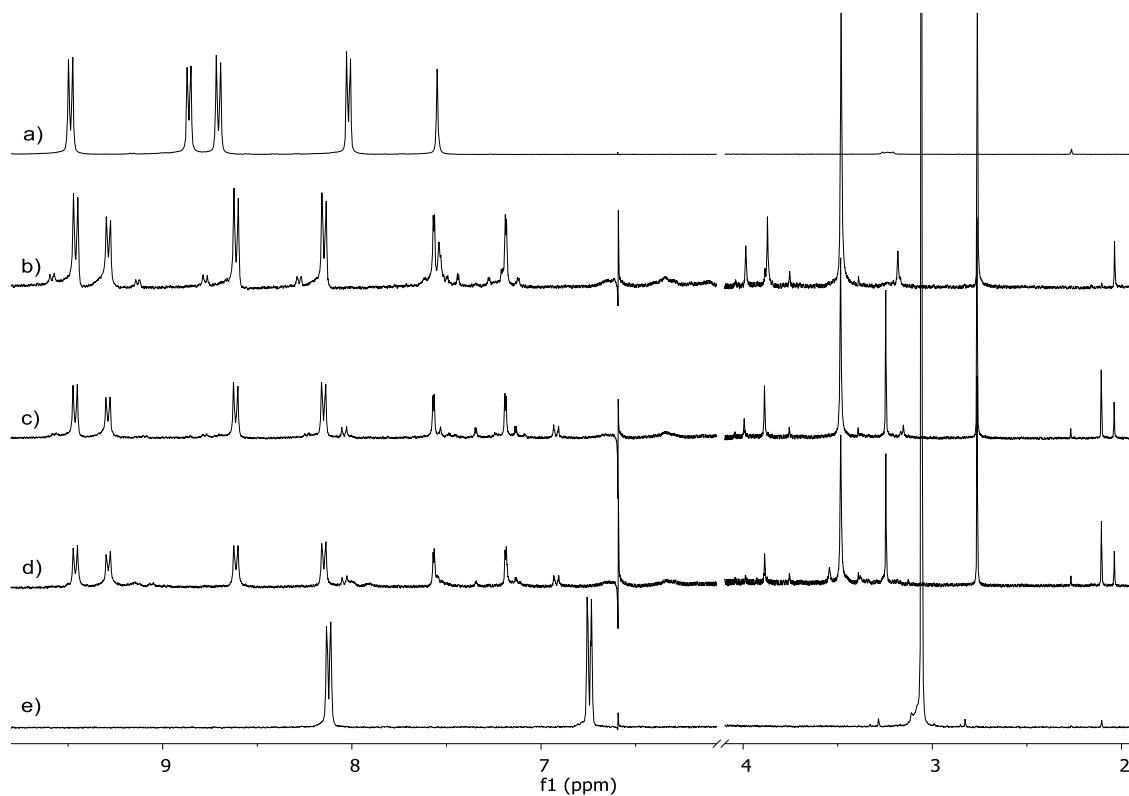
Espectro HMBC (125 y 500 MHz, D₂O) de **R7·8NO₃**.



Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, D₂O) de **R7·8NO₃** a diferentes concentraciones:
a) 5mM; b) 2.5 mM, c) 1.25 mM y d) 0.1 mM.

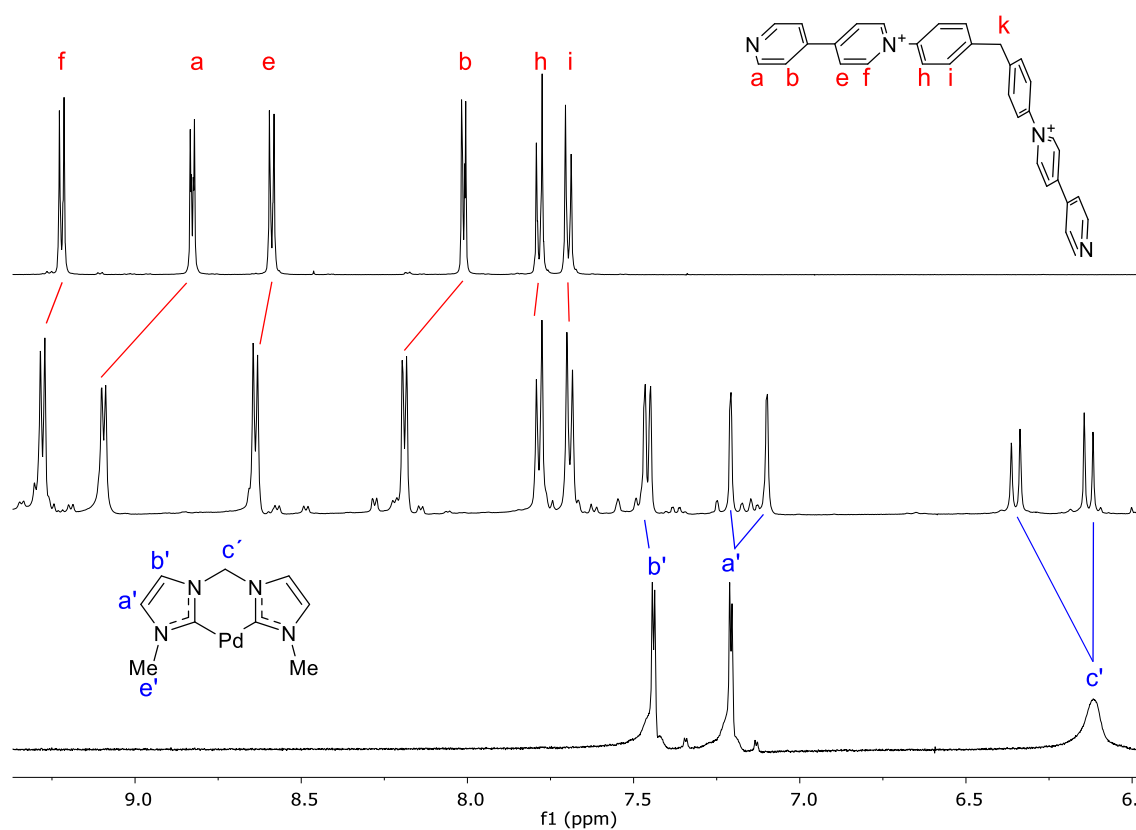


Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, D_2O) de a) $\text{R7}\cdot 8\text{NO}_3$ (5mM), $\text{R7}\cdot 8\text{NO}_3$ en presencia de b) 10 %, c) 20%, d) 30%, y e) 50% de CD_3CN en el medio, y f) ligando **3** (5 mM, $\text{D}_2\text{O}/\text{CD}_3\text{CN}$ 1:1).

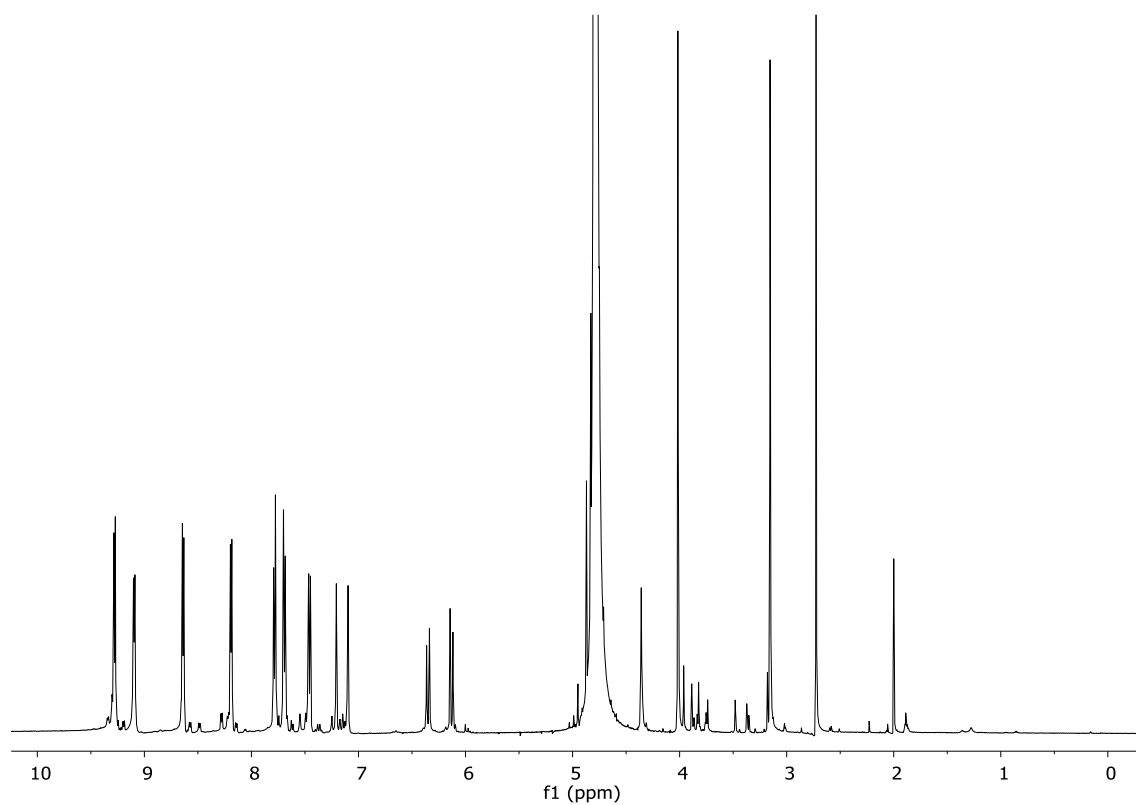
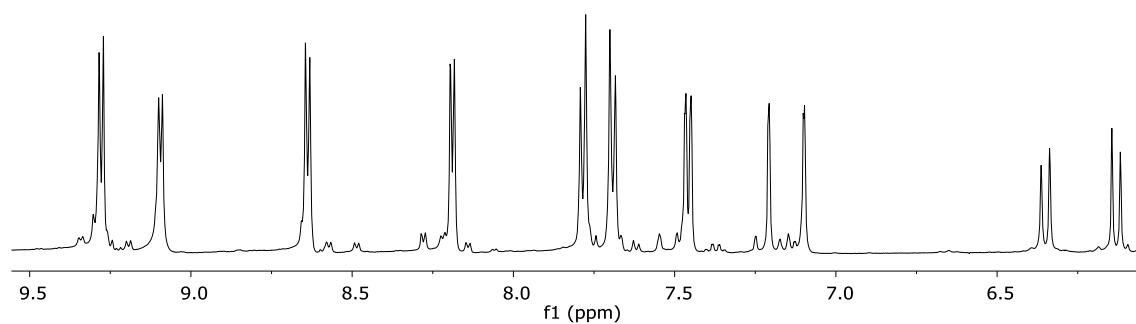


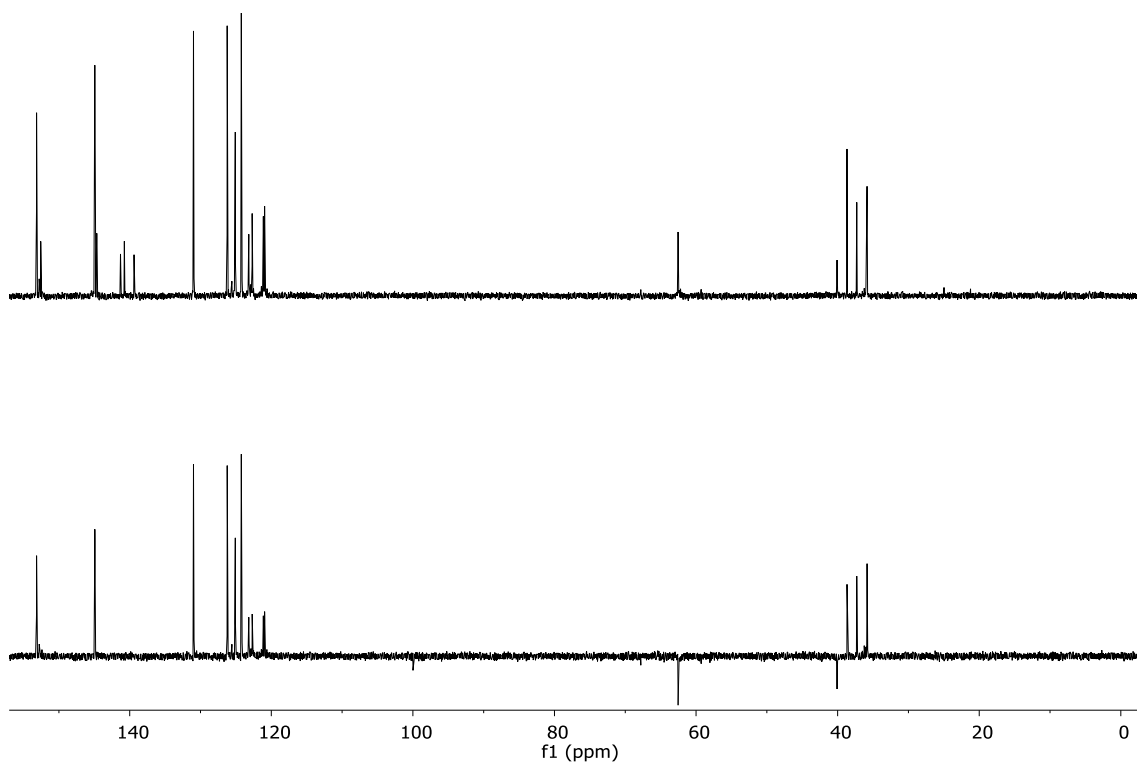
Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, D_2O) de a) **3**, b) $\text{R7}\cdot 8\text{NO}_3$ (1.25mM), $\text{R7}\cdot 8\text{NO}_3$ en presencia de 2 equiv. de 4-DMAP 48h, c) $\text{R7}\cdot 8\text{NO}_3$ con 4 equiv. de 4-DMAP $t=0\text{h}$ y d) $t=48\text{h}$ y e) 4-DMAP.

1.10. Metalociclo $\mathbf{R8} \cdot 8\text{NO}_3$

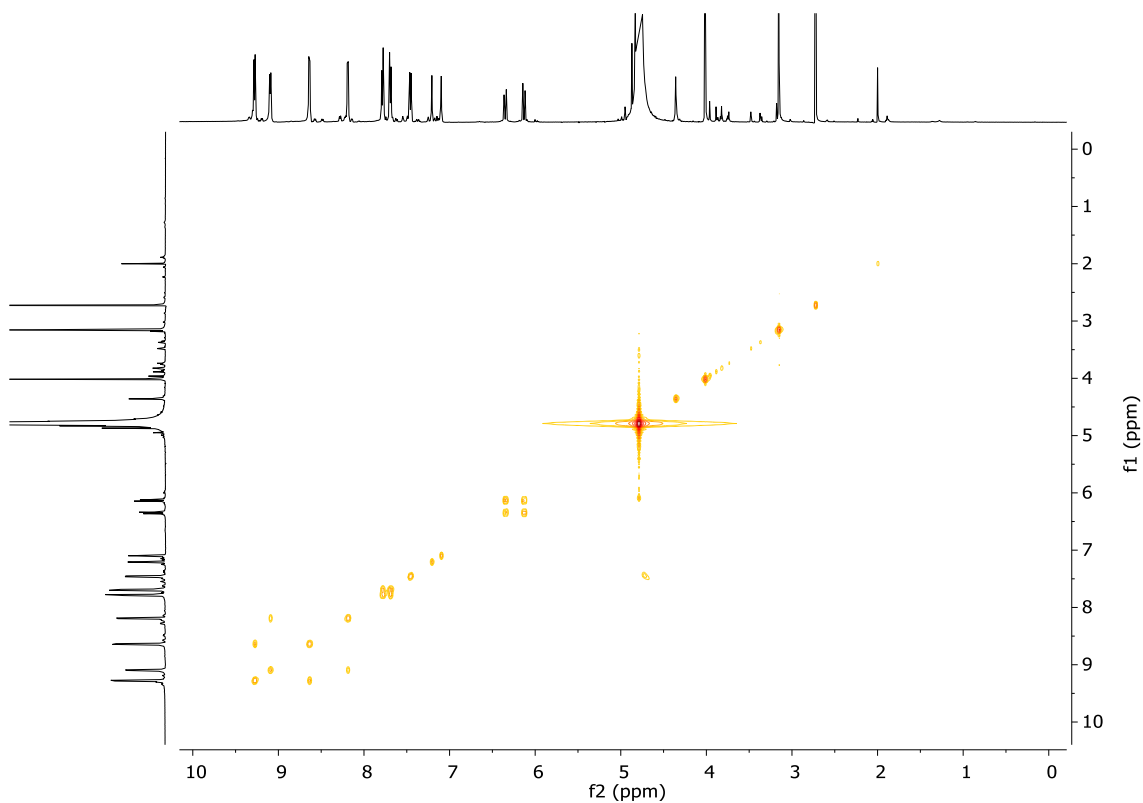


Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, D_2O) de **4** (arriba), $\mathbf{R8} \cdot 8\text{NO}_3$ (centro) y $\mathbf{6(Pt)} \cdot 2\text{NO}_3$ (abajo).

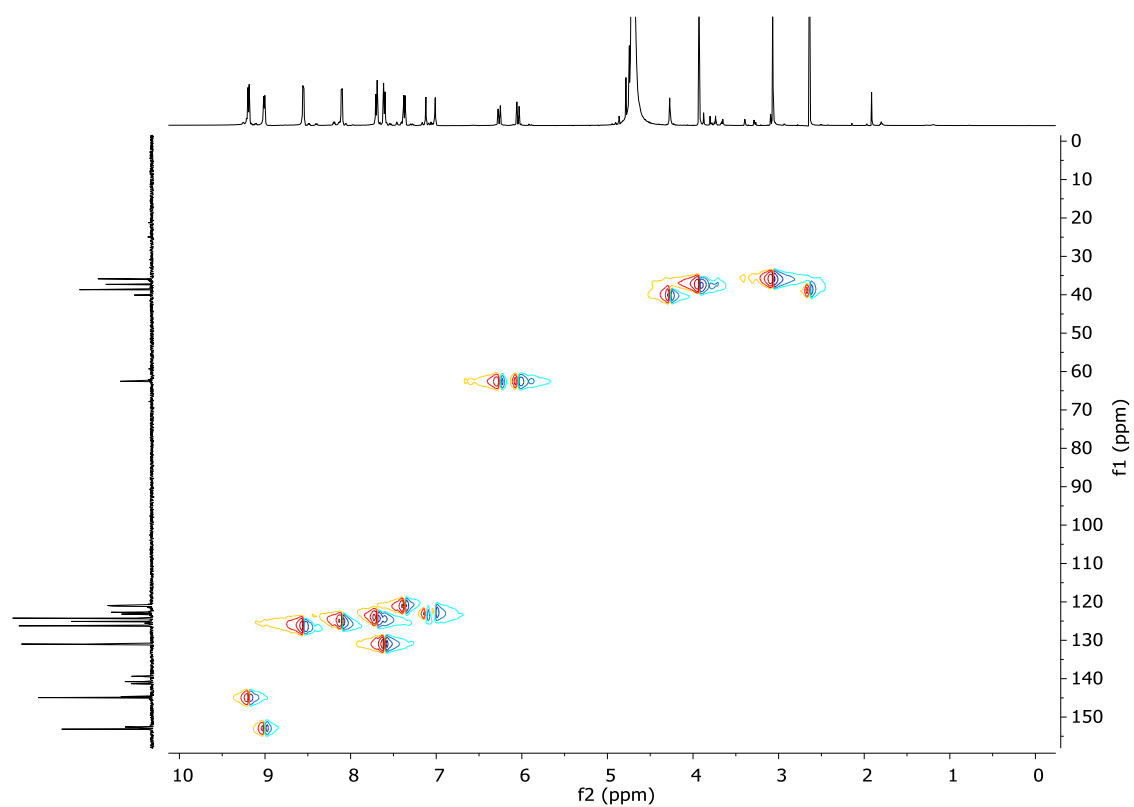
Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, D_2O) de $\text{R8}\cdot 8\text{NO}_3$ Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, D_2O) de $\text{R8}\cdot 8\text{NO}_3$



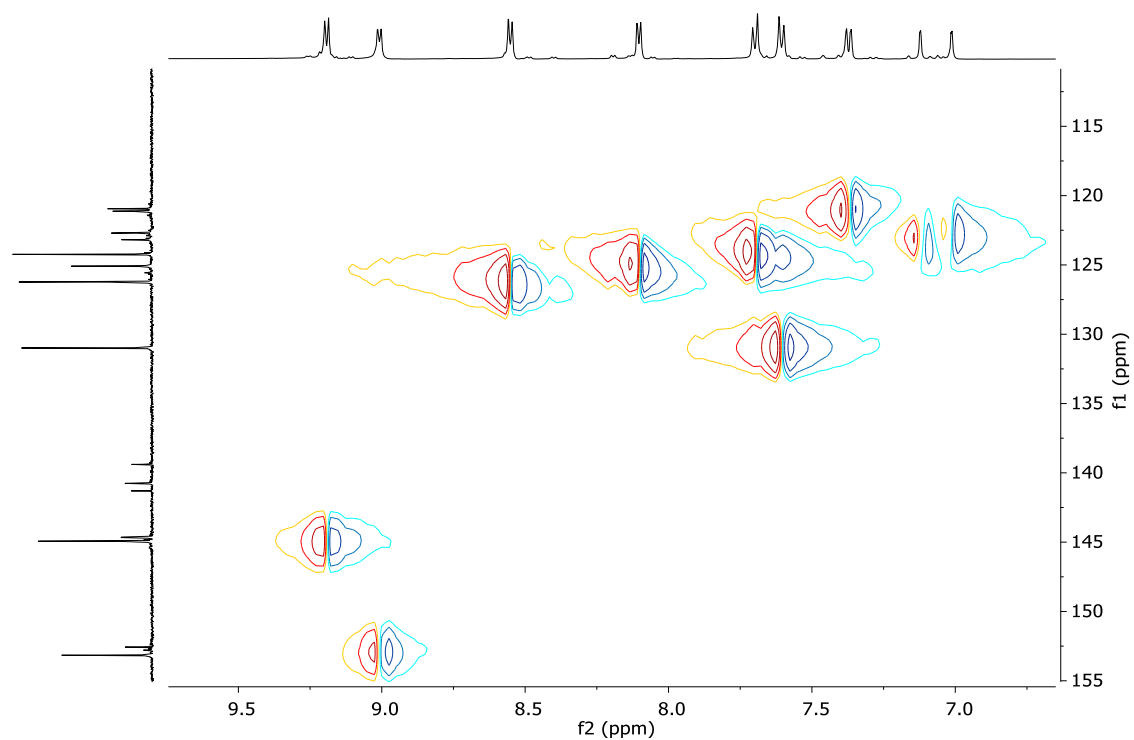
Espectro de RMN de ^{13}C NMR y DEPT (125 MHz, D_2O) de $\text{R8}\cdot 8\text{NO}_3$



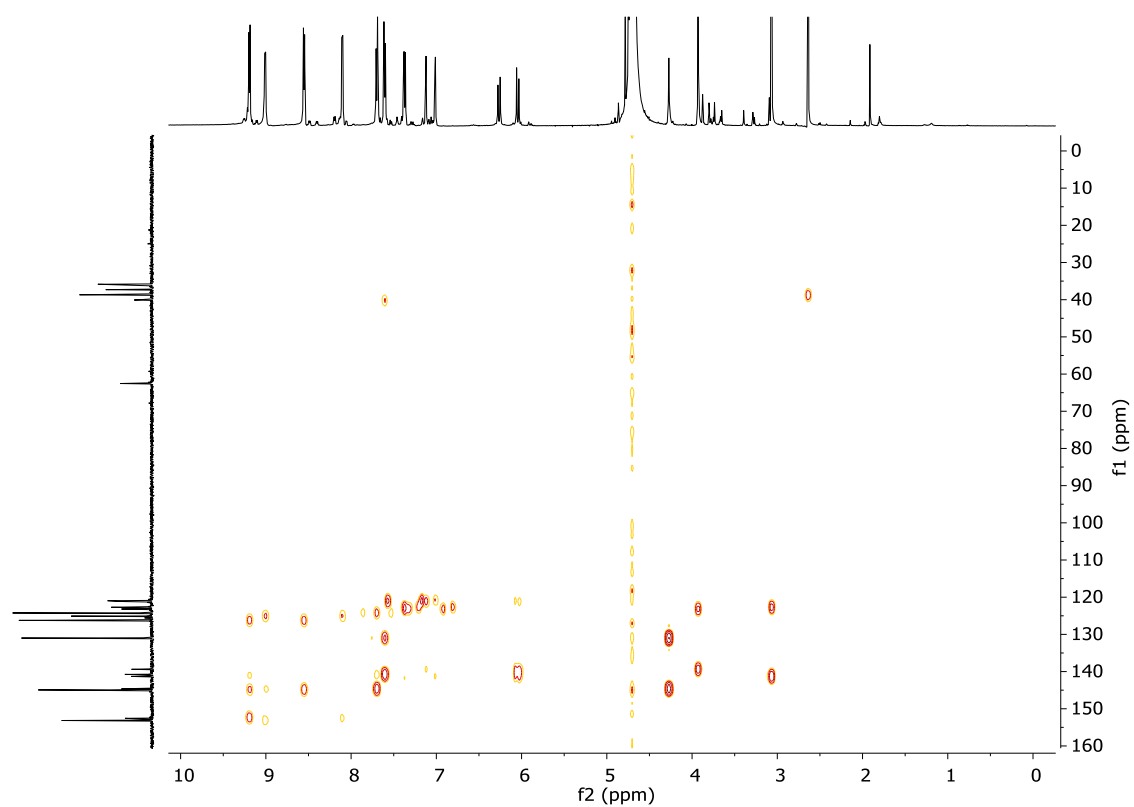
Espectro COSY (500 MHz, D_2O) de $\text{R8}\cdot 8\text{NO}_3$



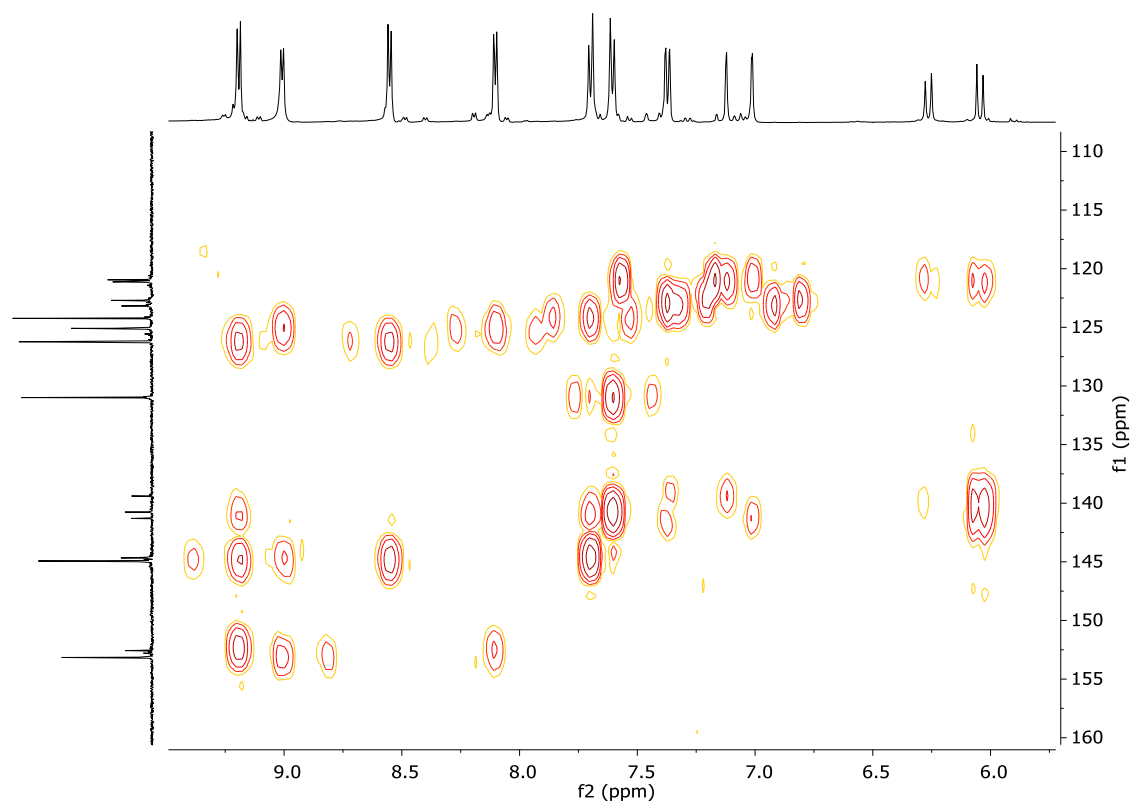
Espectro HSQC (125 y 500 MHz, D₂O) de **R8·8NO₃**



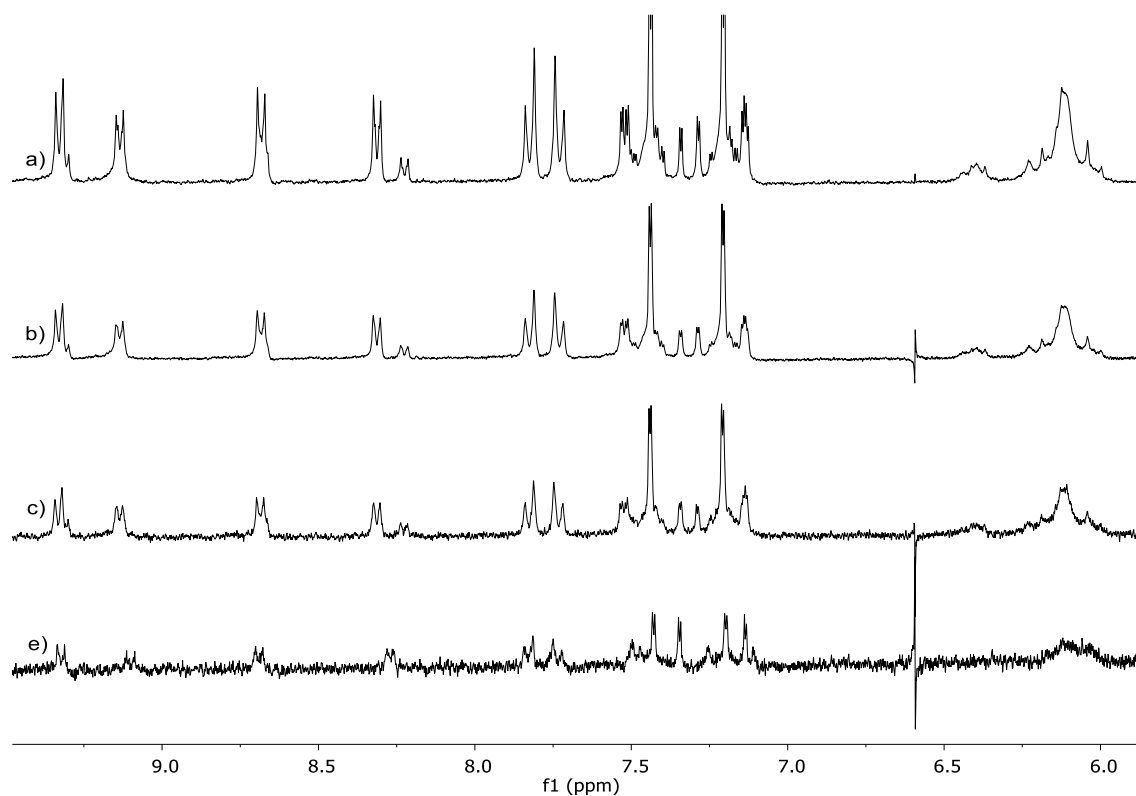
Espectro HSQC (125 y 500 MHz, D₂O) de **R8·8NO₃**



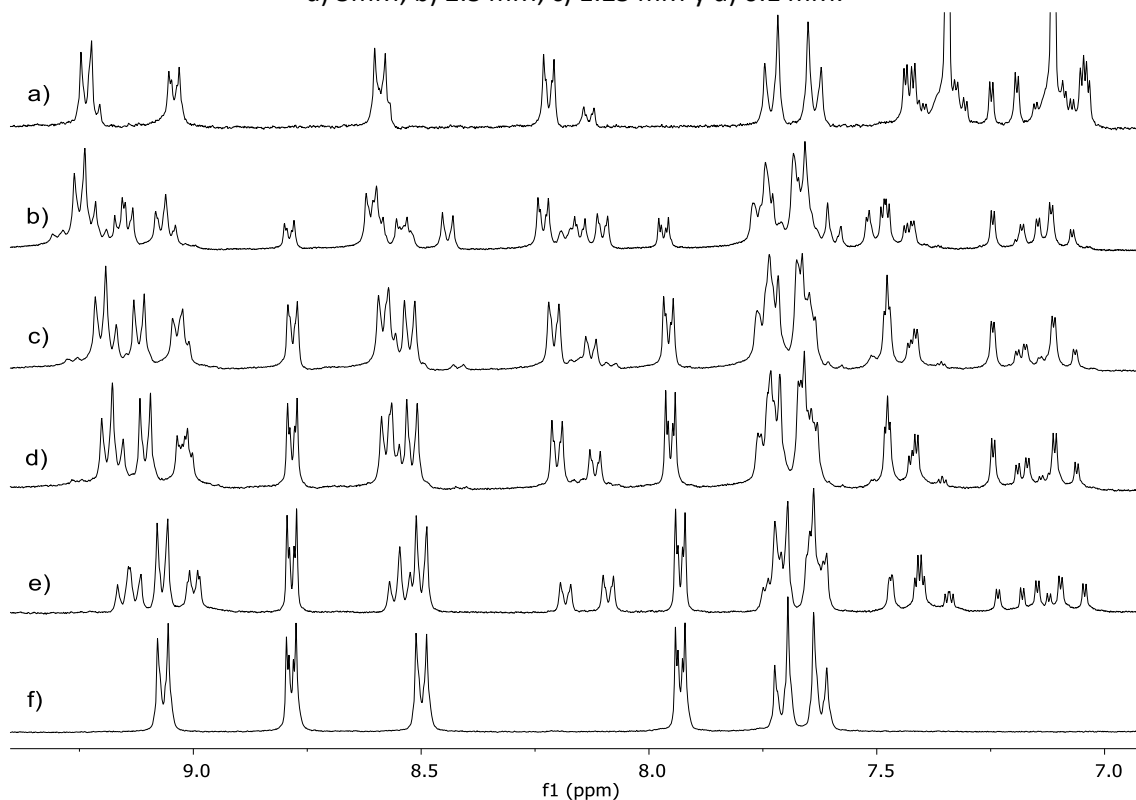
Espectro HMBC (125 y 500 MHz, D_2O) de **R8·8NO₃**



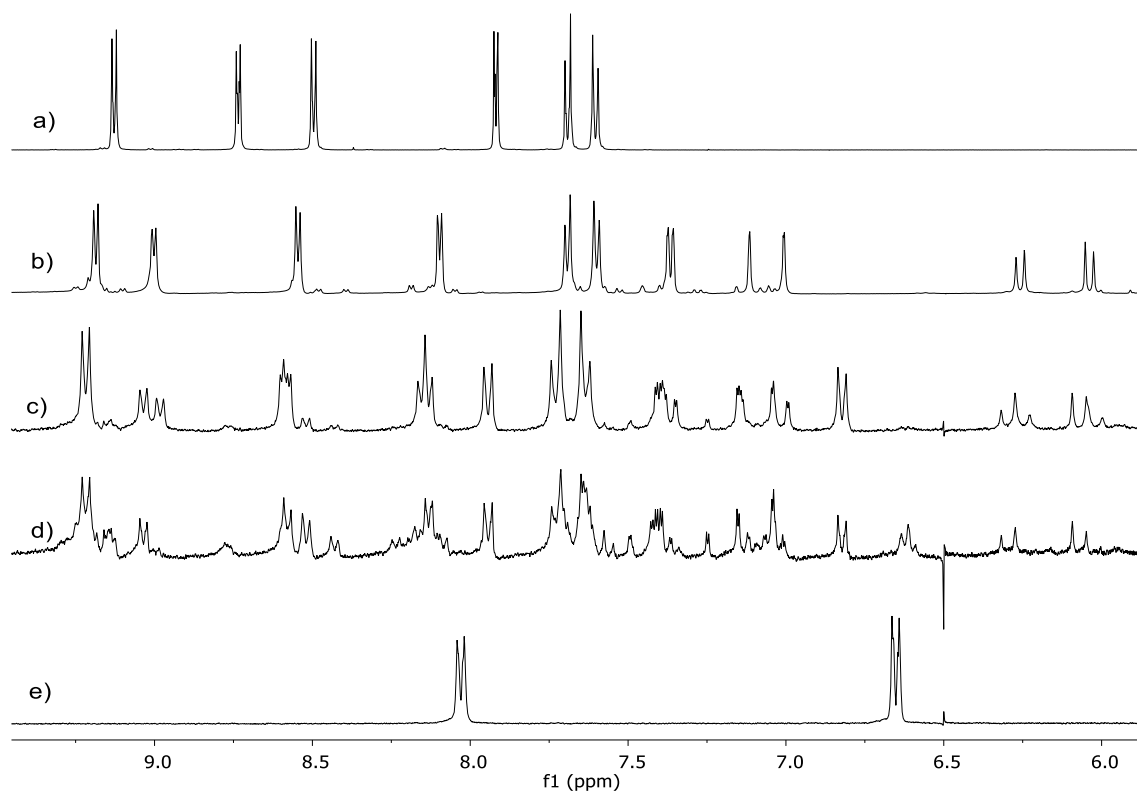
Espectro HMBC (125 y 500 MHz, D_2O) de **R8·8NO₃**



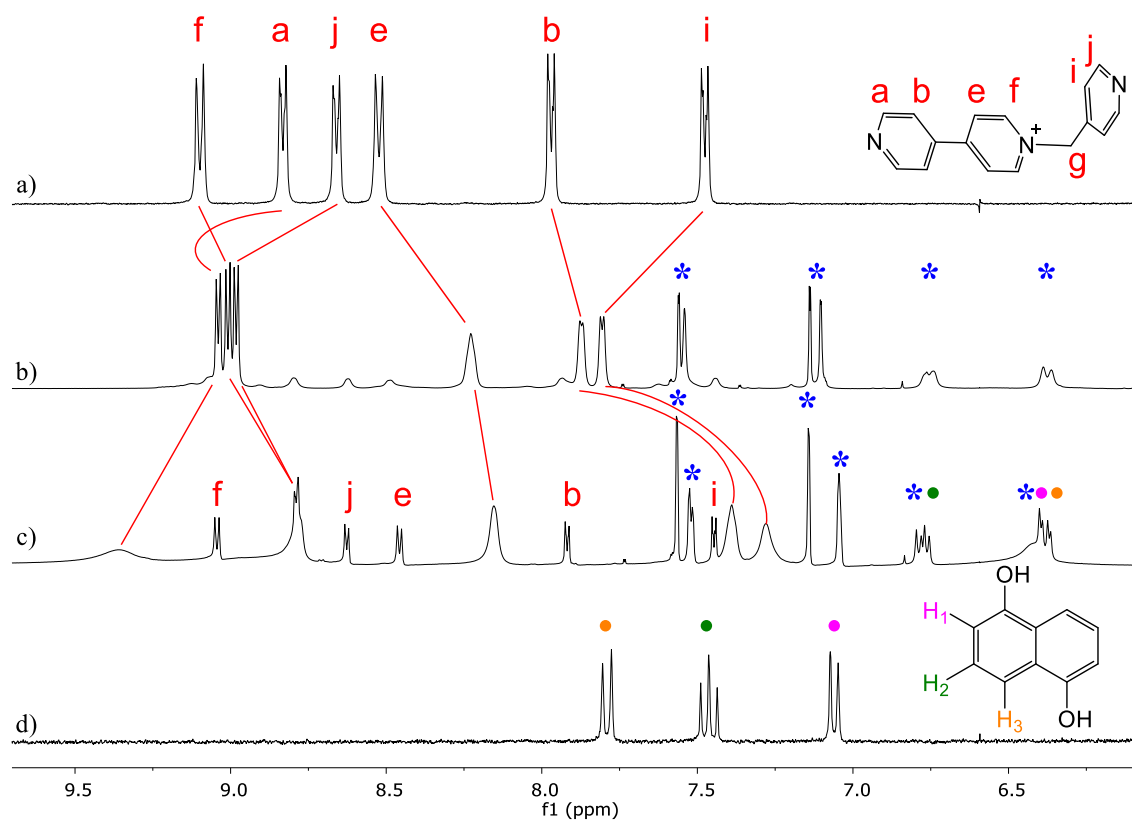
Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, D_2O) de **R8·8NO₃** a diferentes concentraciones:
a) 5 mM; b) 2.5 mM, c) 1.25 mM y d) 0.1 mM.



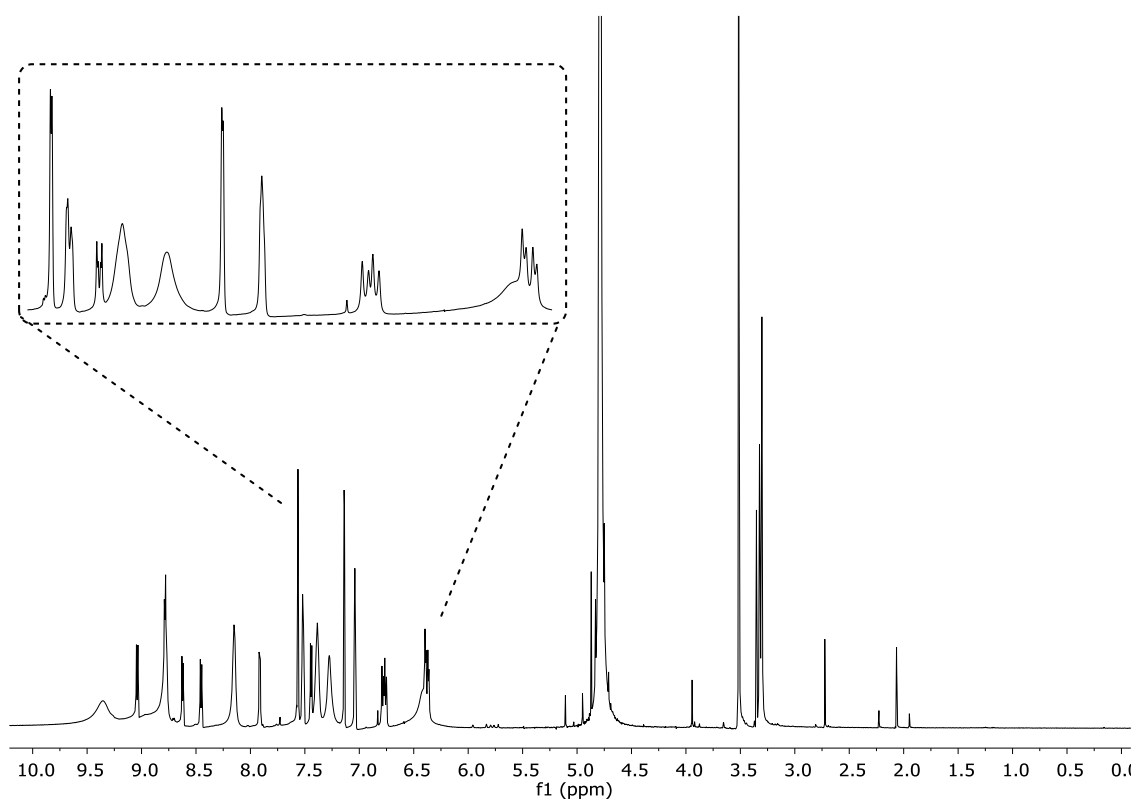
Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, D_2O) de a) **R8·8NO₃** (5 mM), **R8·8NO₃** en presencia de b) 10 %, c) 20%, d) 30%, y e) 50% de CD_3CN en el medio, y f) ligando **4** (5 mM, $\text{D}_2\text{O}/\text{CD}_3\text{CN}$ 1:1).



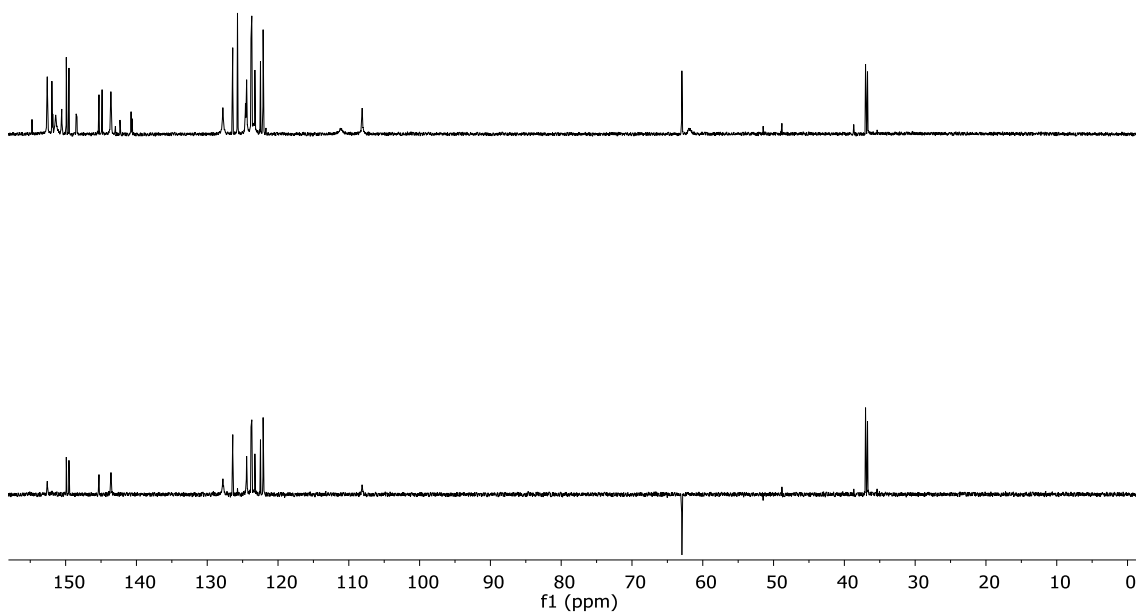
Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, D_2O) de a) **4**, b) **R8**· 8NO_3 (1.25mM), c) **R8**· 8NO_3 presencia de 2 equiv. de 4-DMAP 24h, d) **R7**· 8NO_3 en presencia de 4 equiv. de 4-DMAP 24h y e) 4-DMAP.

1.11. Complejo de inclusión $R1\subset 12\cdot 6NO_3$ 

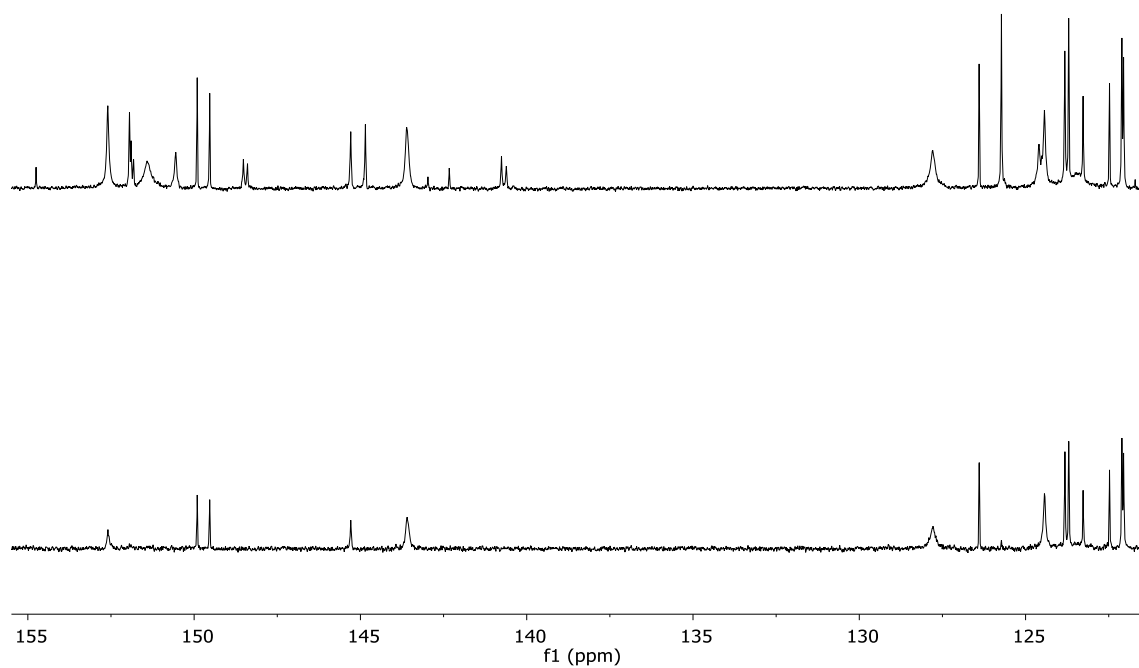
Espectro de RMN de 1H (500 MHz, D_2O) de a) ligando **1**, b) $R1\cdot 6NO_3$, c) $R1\subset 12\cdot 6NO_3$ y d) **12**. Las señales del carbeno $6(Pd)\cdot 2NO_3$ se indican con asteriscos azules.



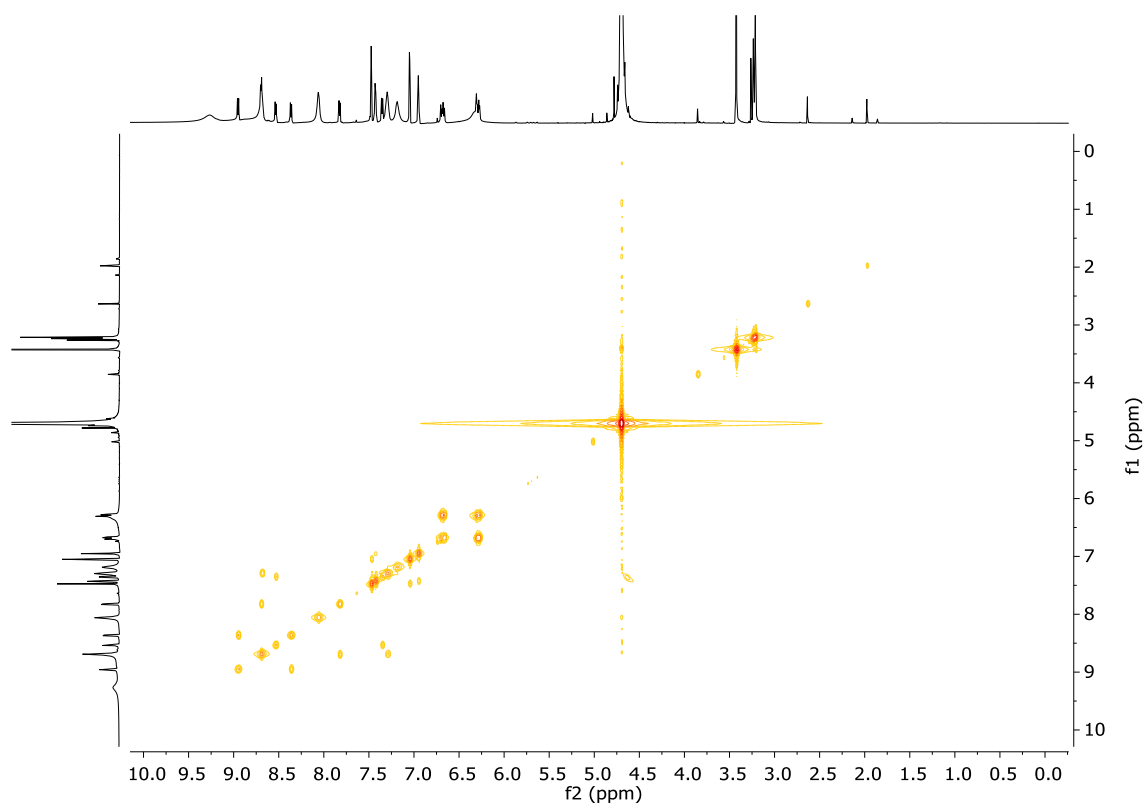
Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, D_2O) de **R1C12·6NO₃**.



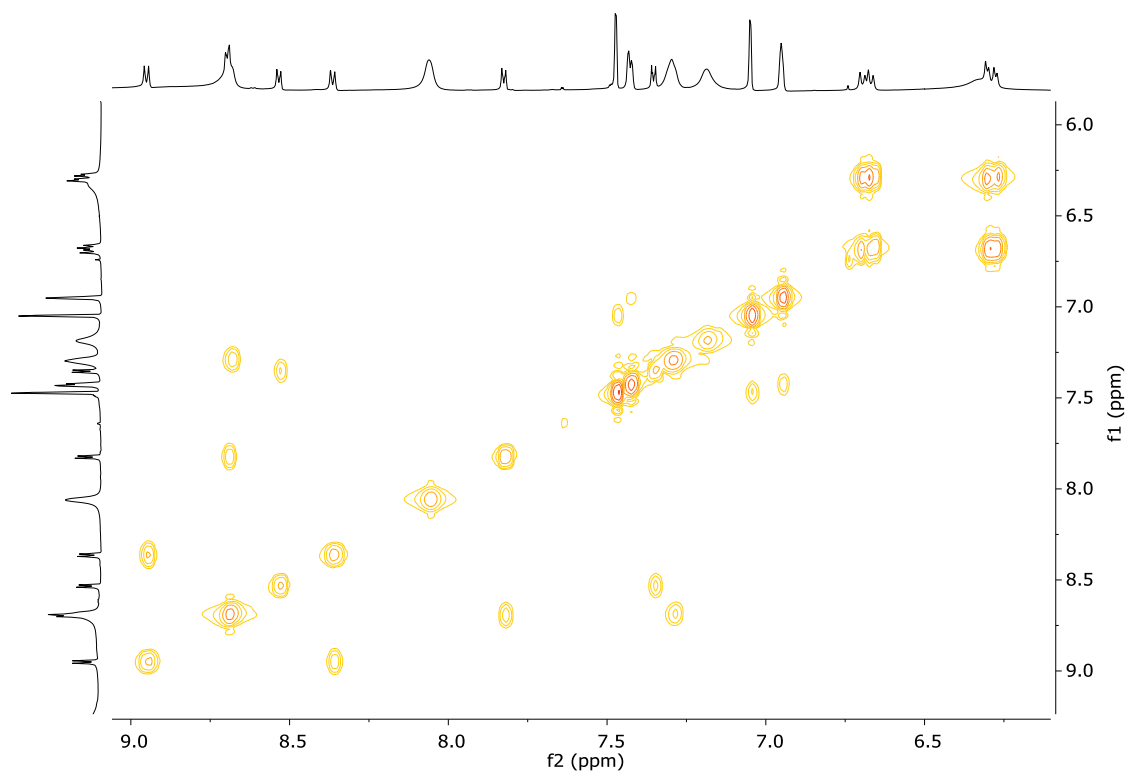
Espectro de RMN de ^{13}C NMR y DEPT (125 MHz, D_2O) de **R1C12·6NO₃**.



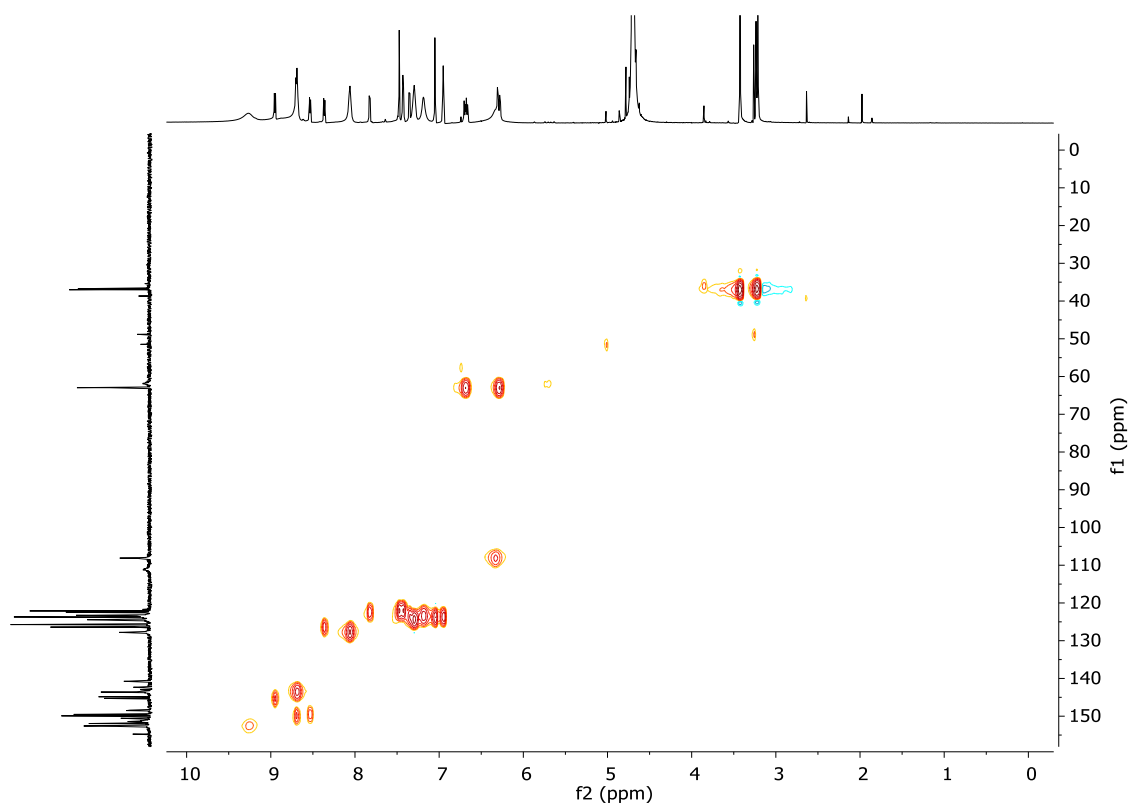
Espectro de RMN de ^{13}C NMR y DEPT ampliado (125 MHz, D_2O) de **R1C12·6NO₃**.



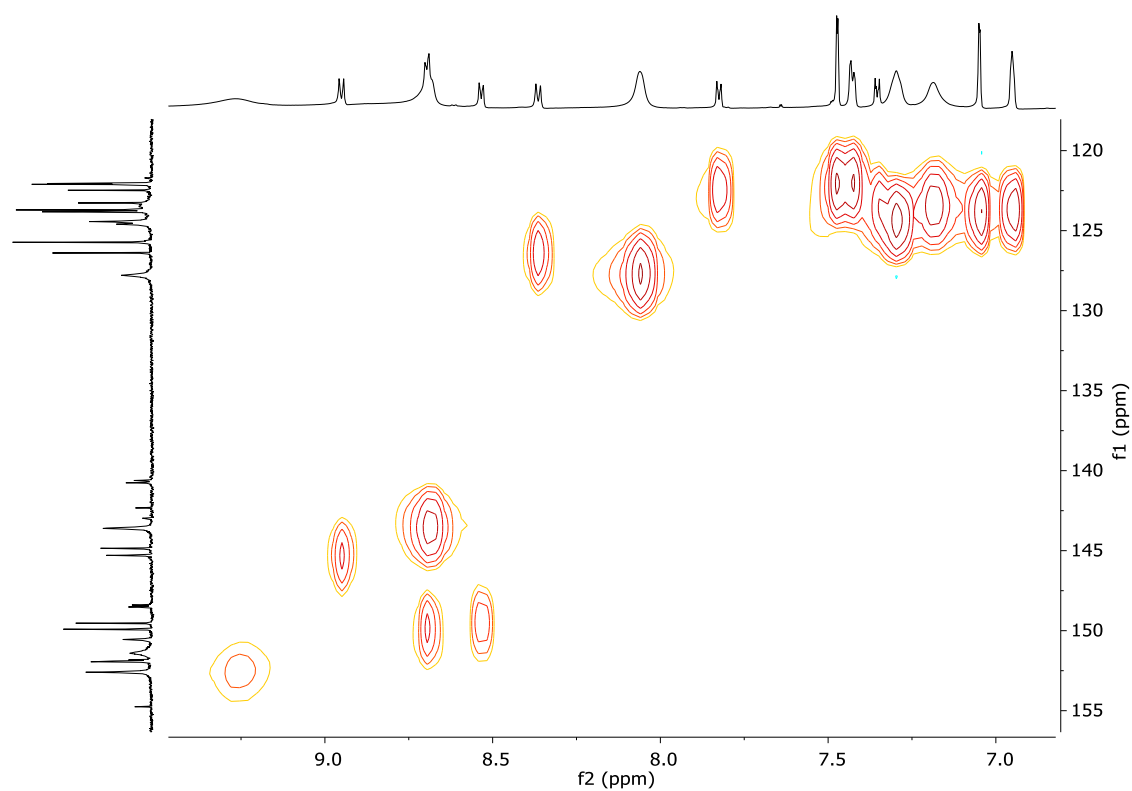
Espectro COSY (500 MHz, D_2O) de **R1C12·6NO₃**.



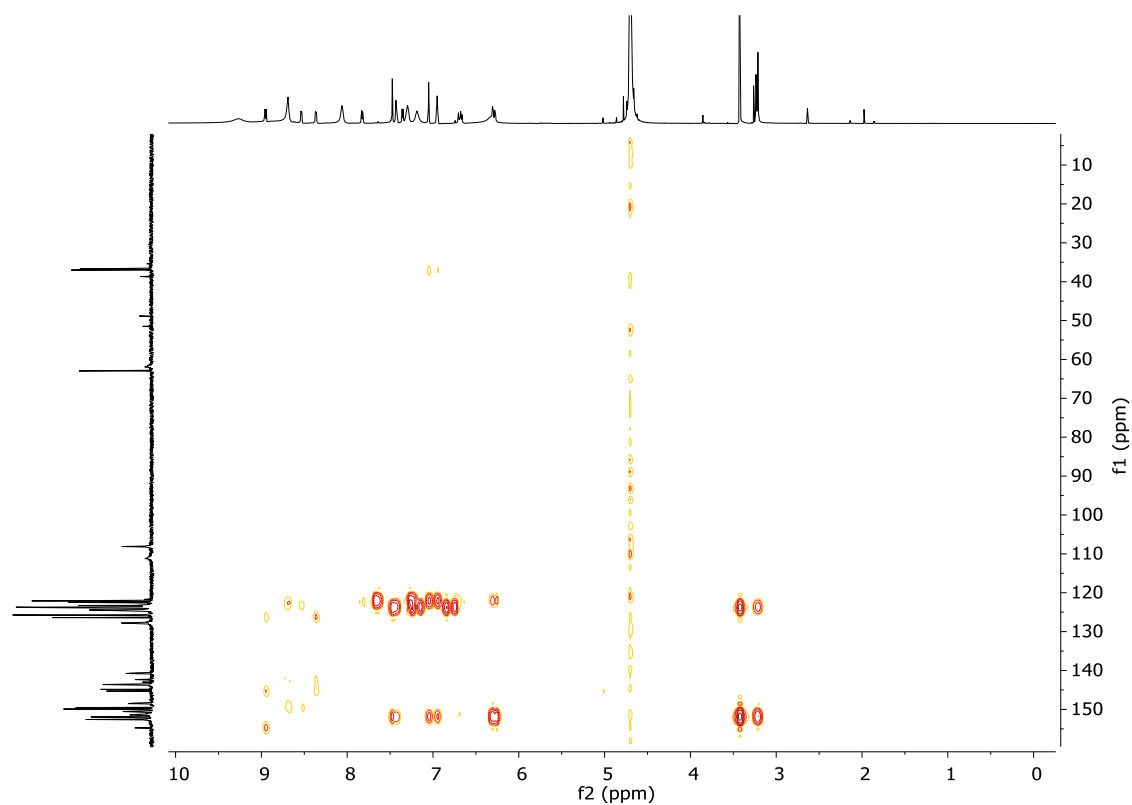
Espectro COSY ampliado (500 MHz, D₂O) de **R1C12·6NO₃**.



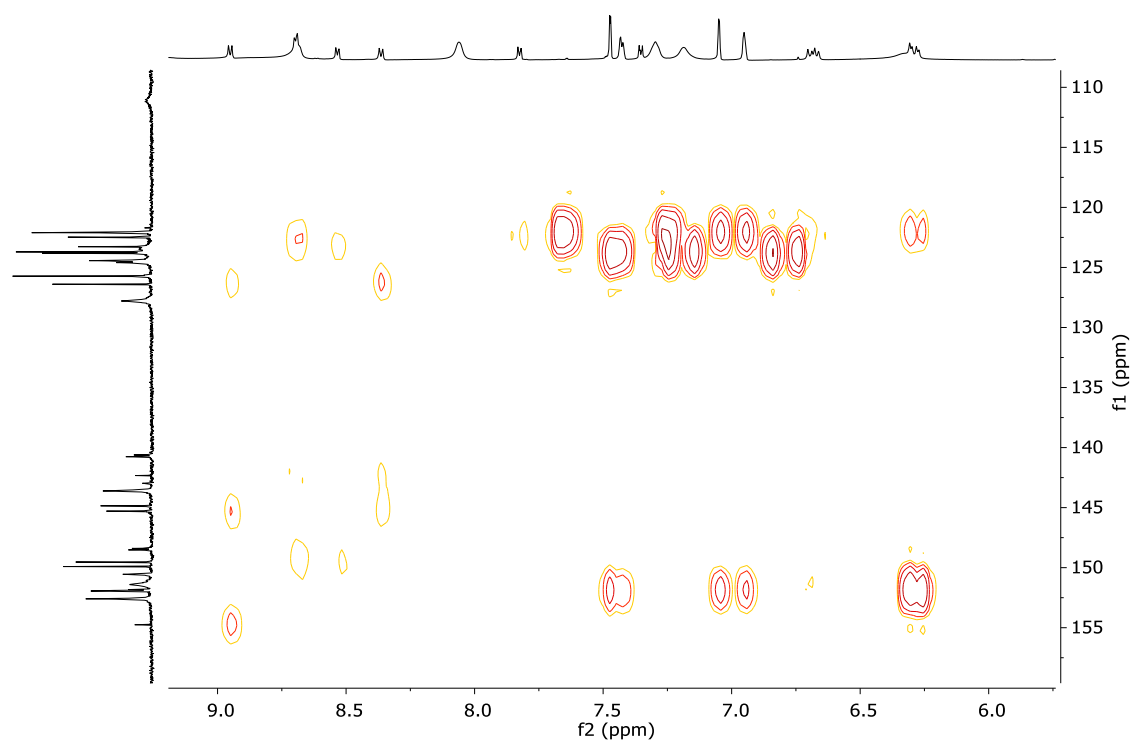
Espectro HSQC (125 y 500 MHz, D₂O) de **R1C12·6NO₃**.



HSQC ampliado (125 y 500 MHz, D₂O) de **R1-12·6NO₃**.

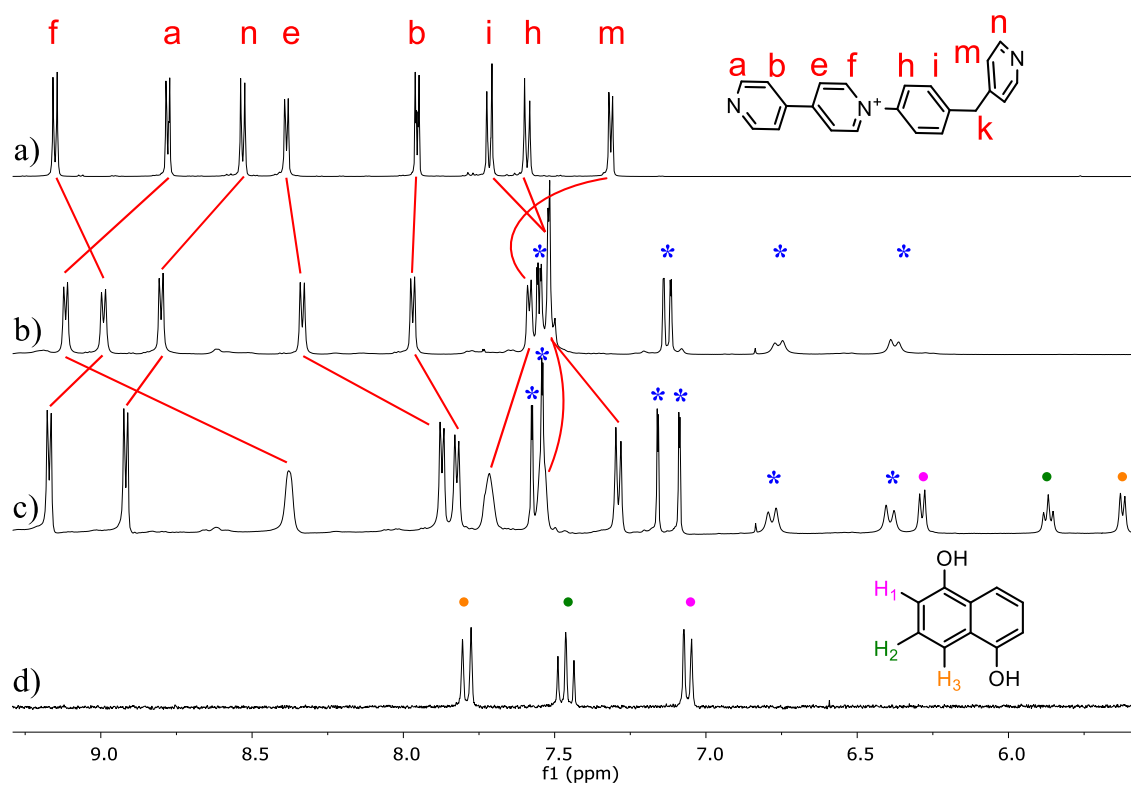


Espectro HMBC (125 y 500 MHz, D₂O) de **R1-12·6NO₃**.

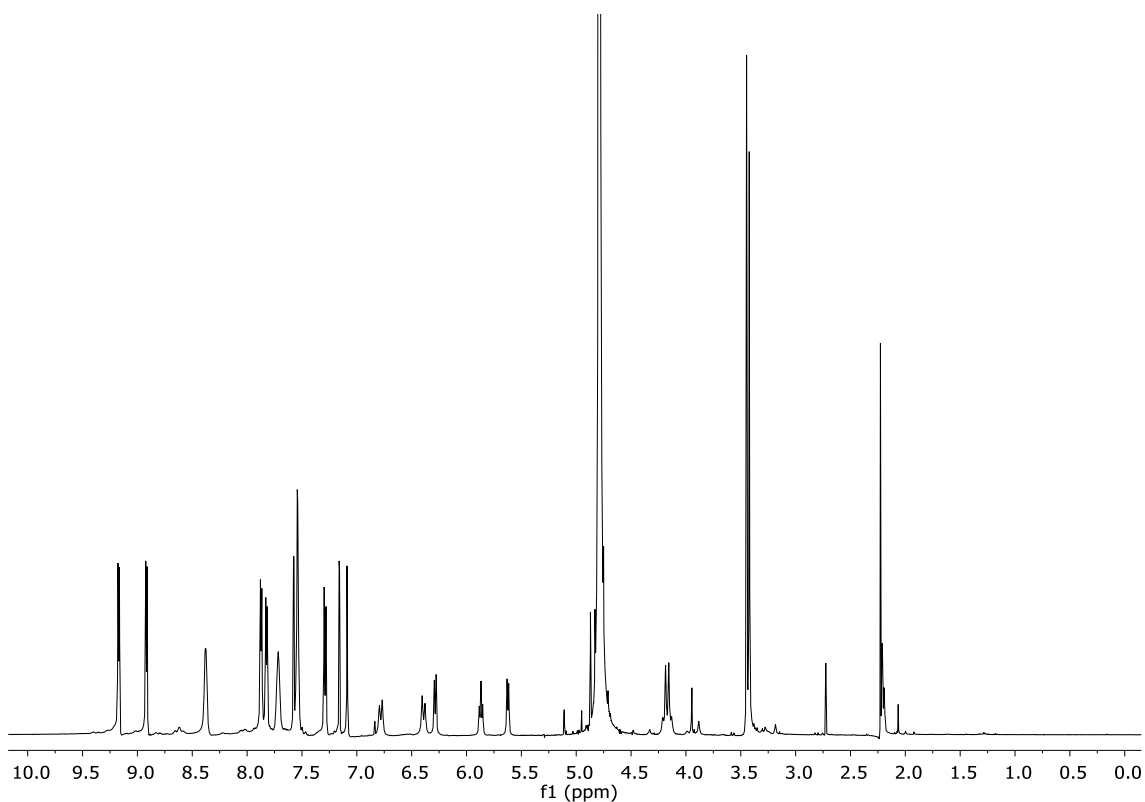


Espectro HMBC ampliado (125 y 500 MHz, D₂O) de **R1C12·6NO₃**.

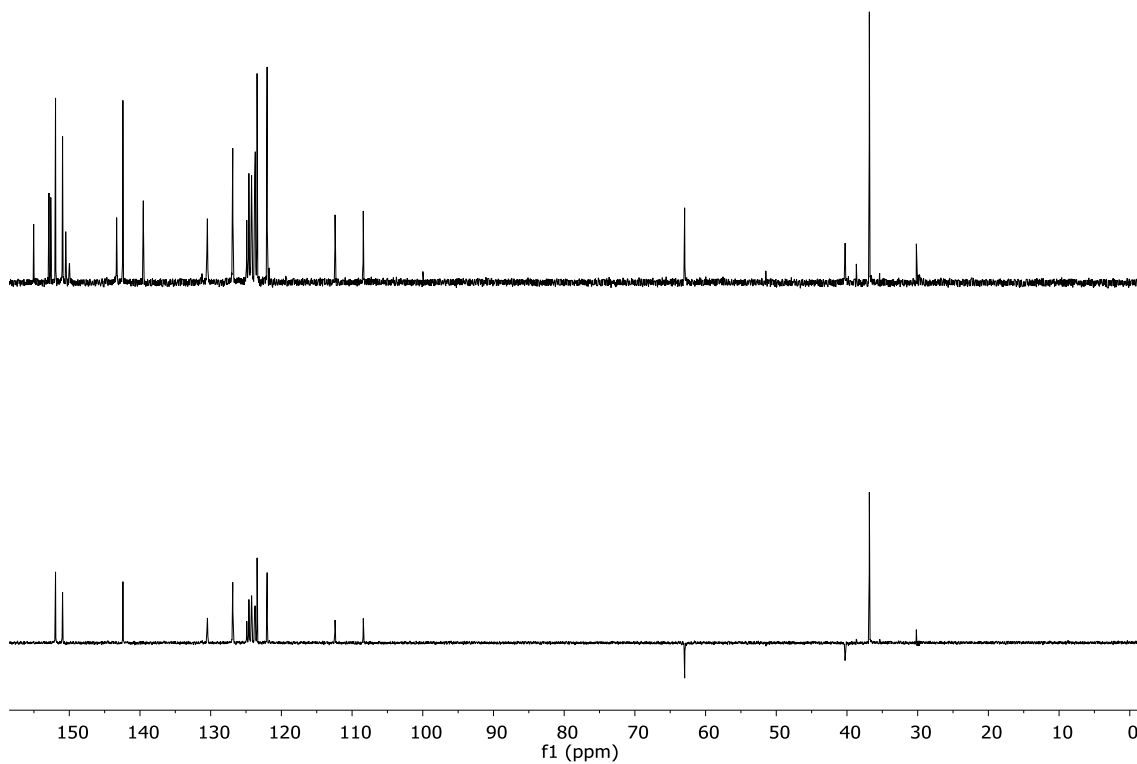
1.12. Complejo de inclusión $R2\subset 12\cdot 6NO_3$



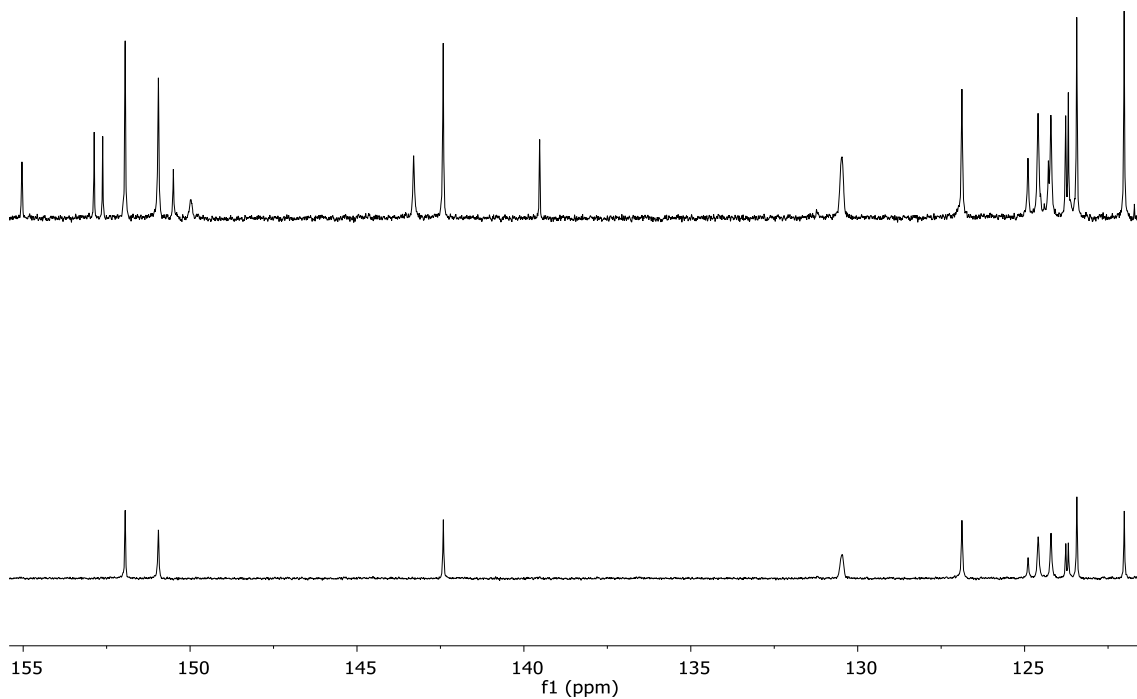
Espectro de RMN de 1H (500 MHz, D_2O) de a) ligando **2**, b) $R2\cdot 6NO_3$, c) $R2\subset 12\cdot 6NO_3$ y d) **12**. Las señales asociadas al carbene **6(Pd)**· $2NO_3$ están indicadas con asteriscos azules.



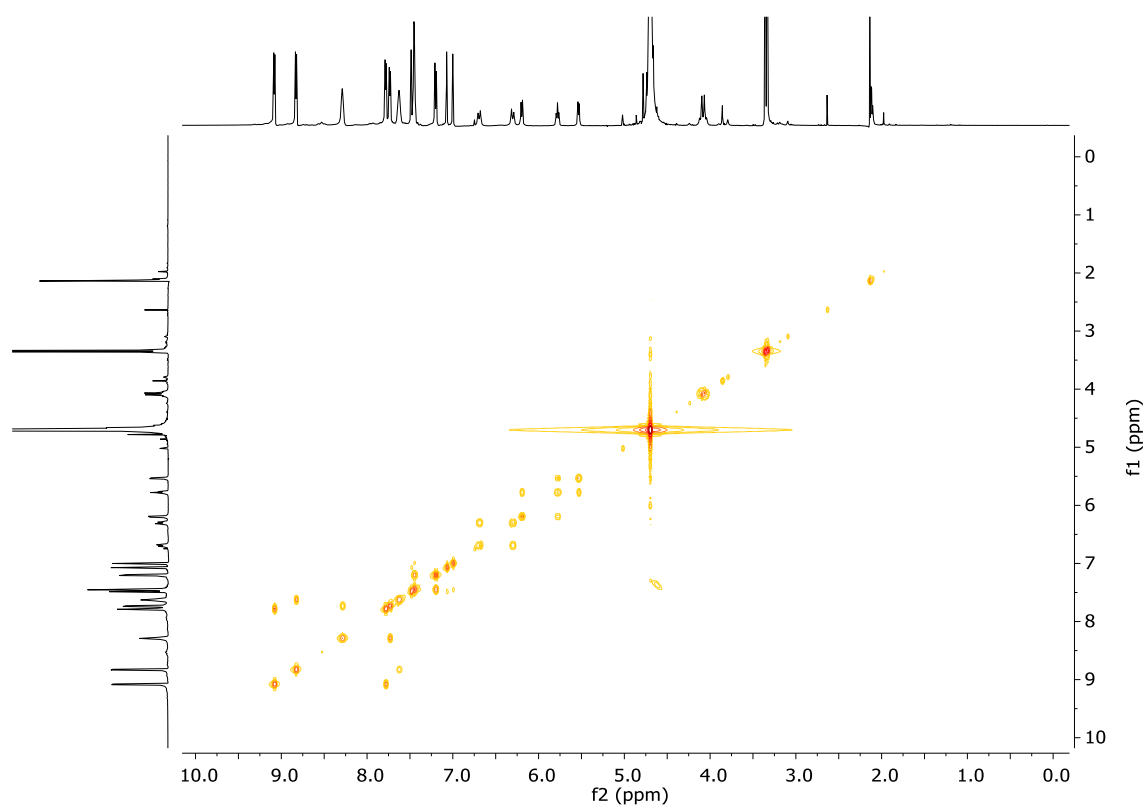
Espectro de RMN de 1H (500 MHz, D_2O) de $R2\subset 12\cdot 6NO_3$.



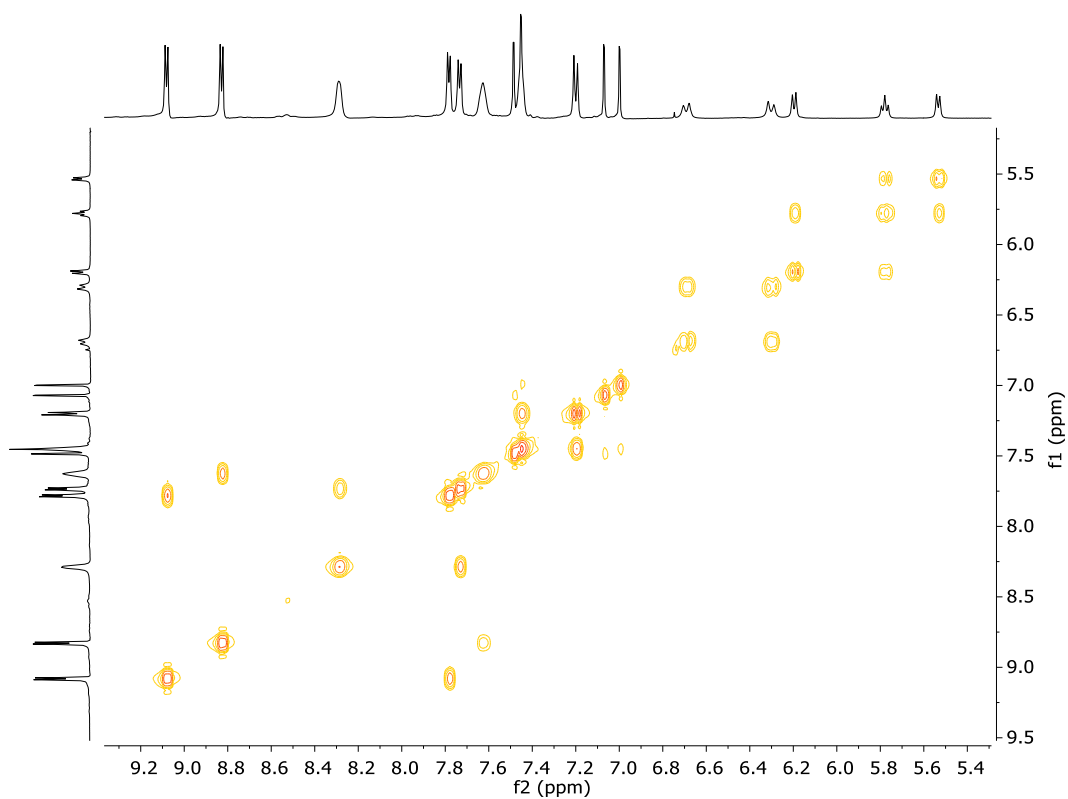
Espectro de RMN de ^{13}C NMR y DEPT (125 MHz, D_2O) de $\text{R2C12}\cdot 6\text{NO}_3$.



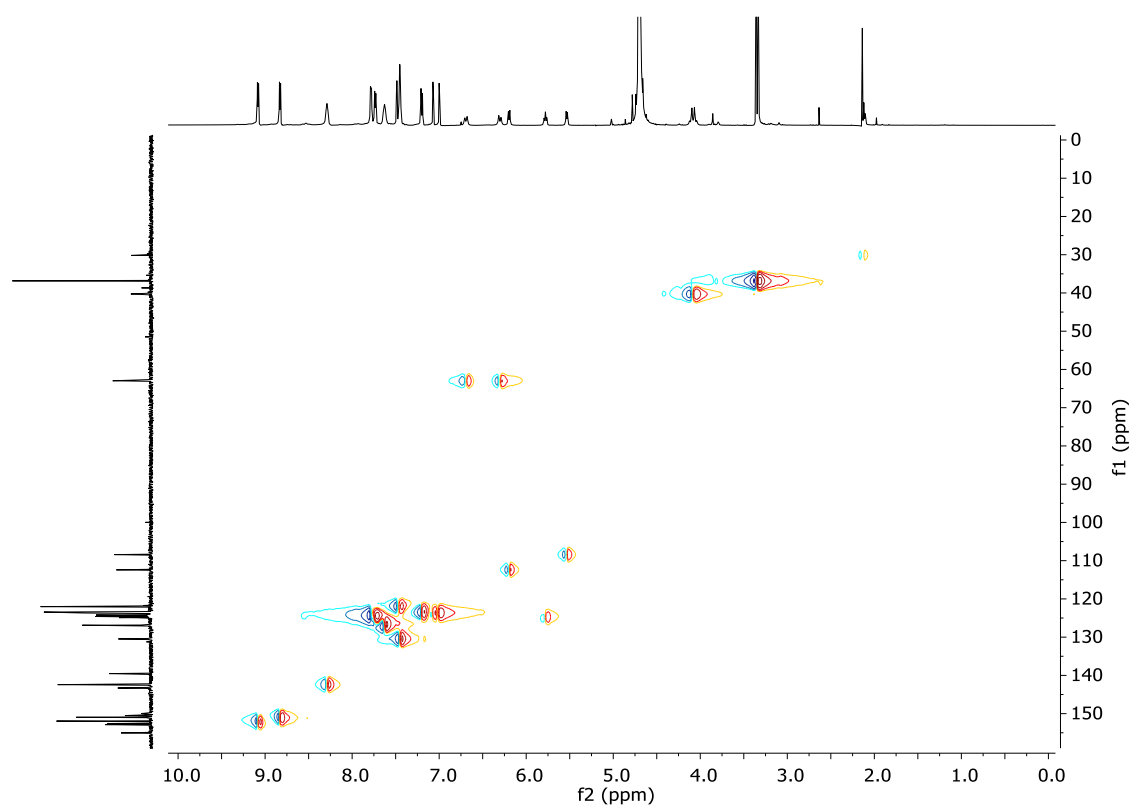
Espectro de RMN de ^{13}C NMR y DEPT ampliado (125 MHz, D_2O) de $\text{R2C12}\cdot 6\text{NO}_3$.



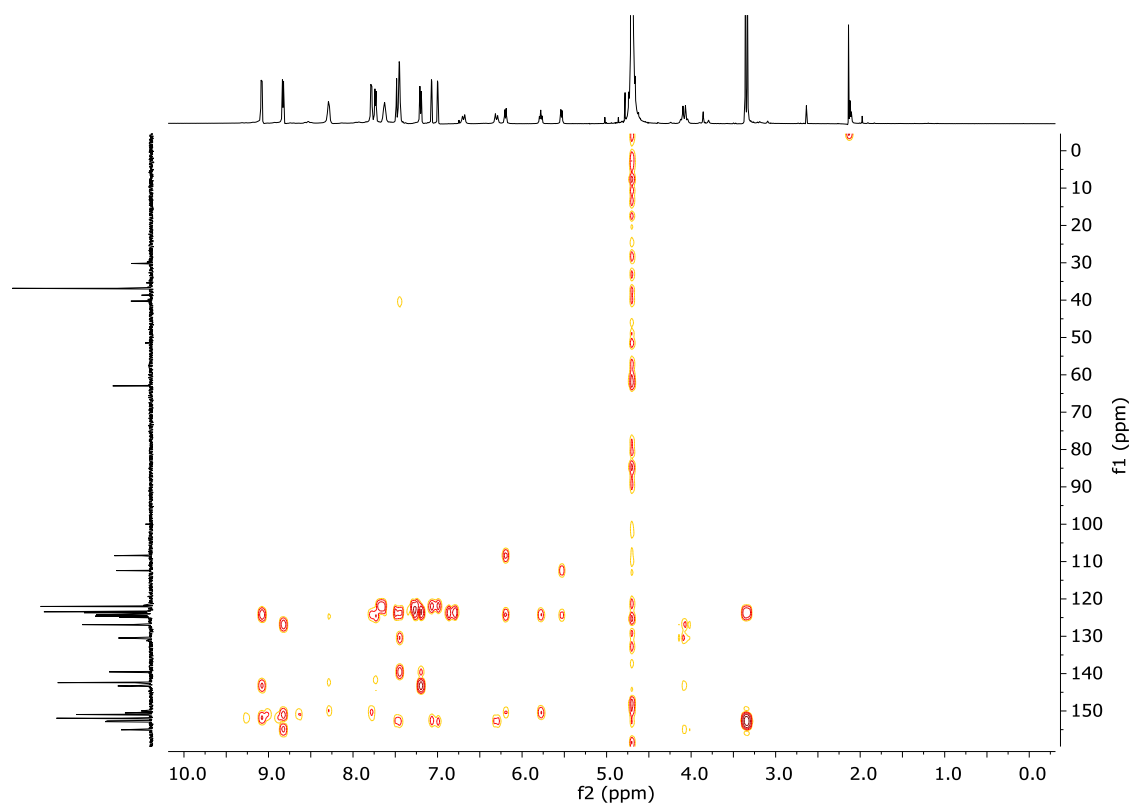
Espectro COSY (500 MHz, D₂O) de **R2C12·6NO₃**.



Espectro COSY ampliado (500 MHz, D₂O) de **R2C12·6NO₃**.

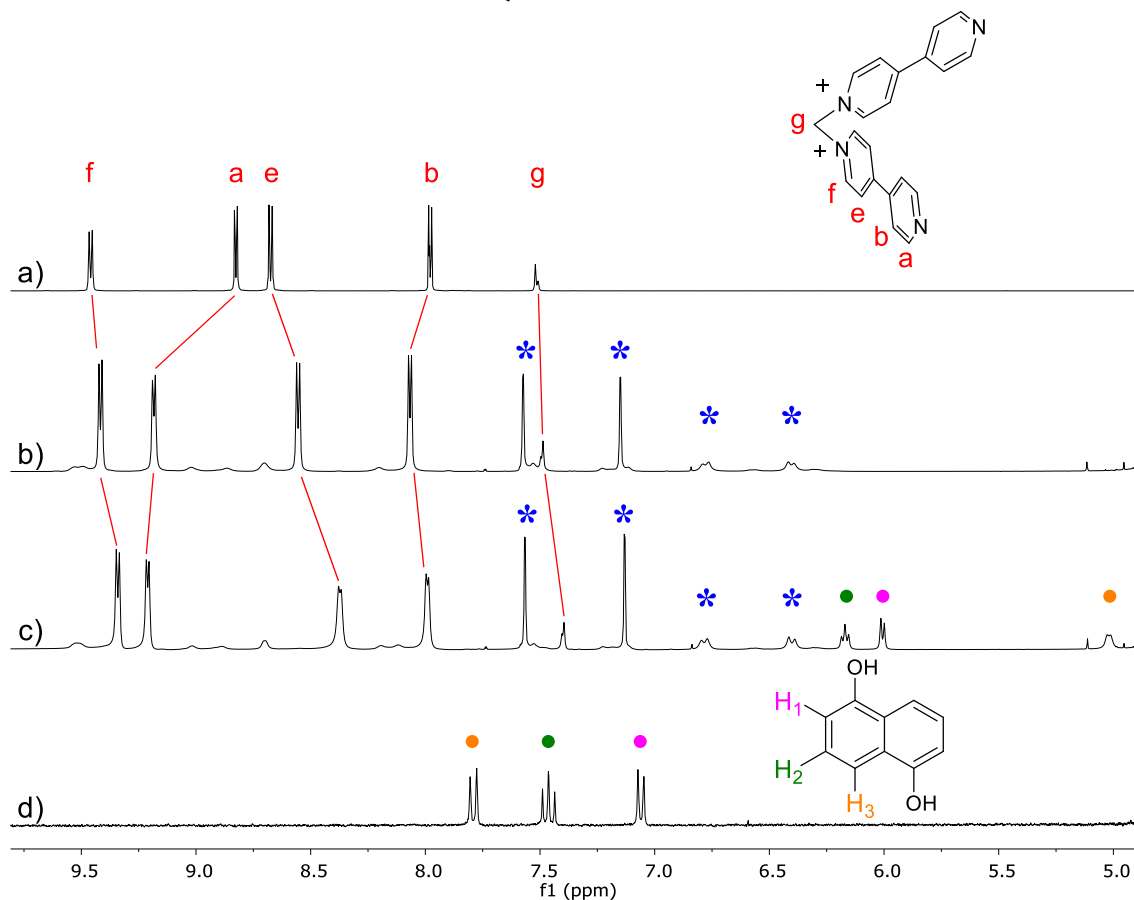


Espectro HSQC (125 y 500 MHz, D₂O) de **R2C12·6NO₃**.

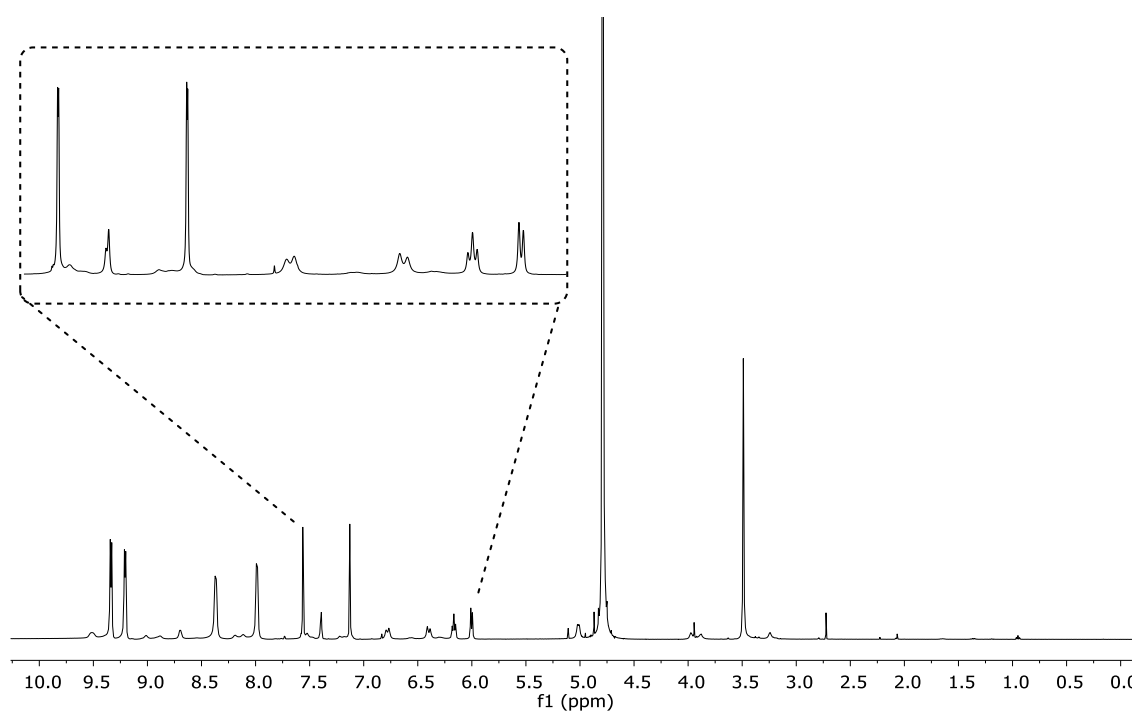


Espectro HMBC (125 y 500 MHz, D₂O) de **R2C12·6NO₃**.

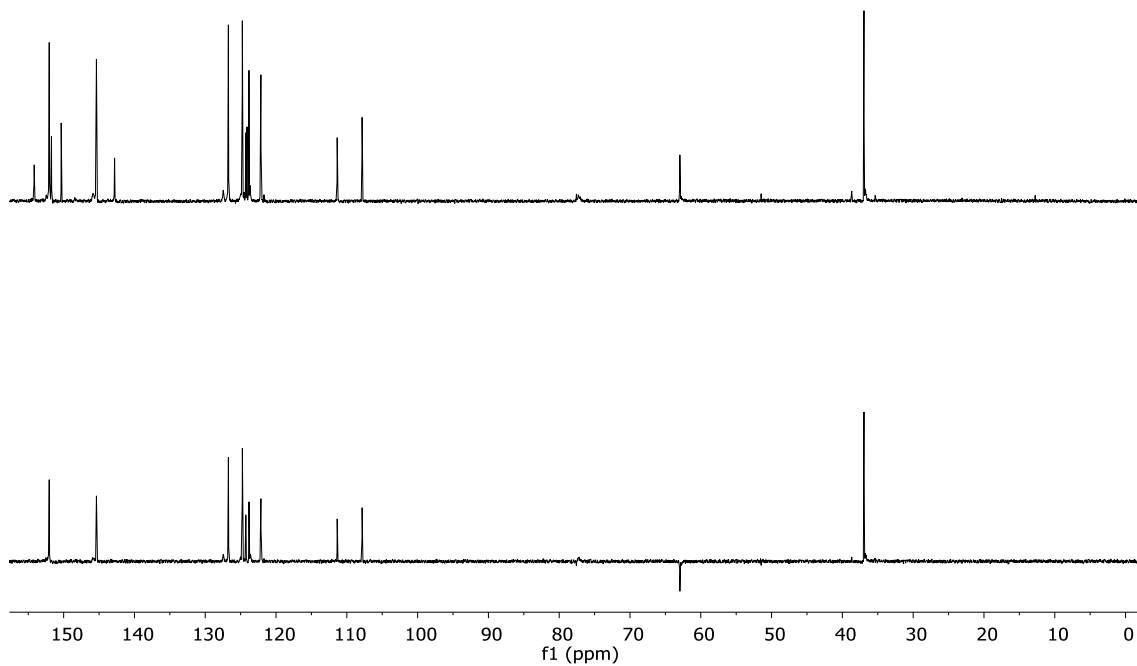
1.13. Complejo de inclusión $R3C(12)_2 \cdot 8NO_3$



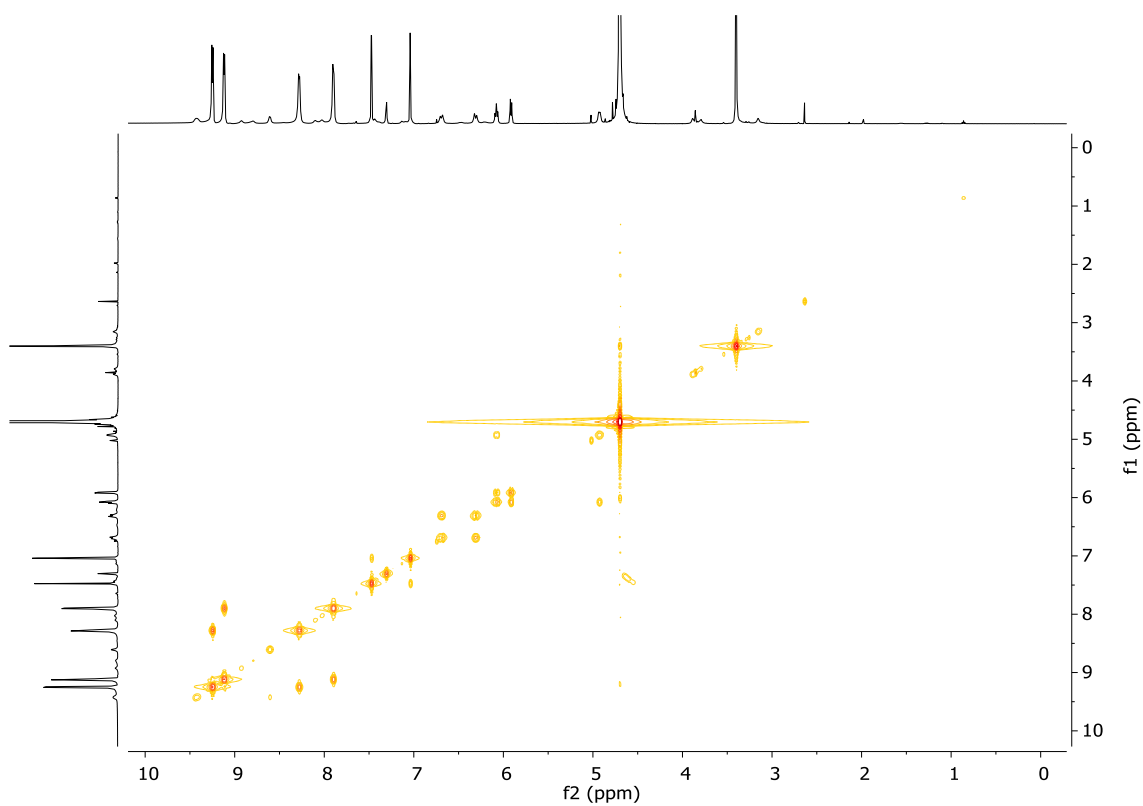
Espectro de RMN de 1H (500 MHz, D_2O) de a) **3**, b) $R3 \cdot 8NO_3$, c) $R3C(12)_2 \cdot 8NO_3$ y d) **12**. Las señales del carbeno $6(Pd) \cdot 2NO_3$ están indicadas con asteriscos azules.



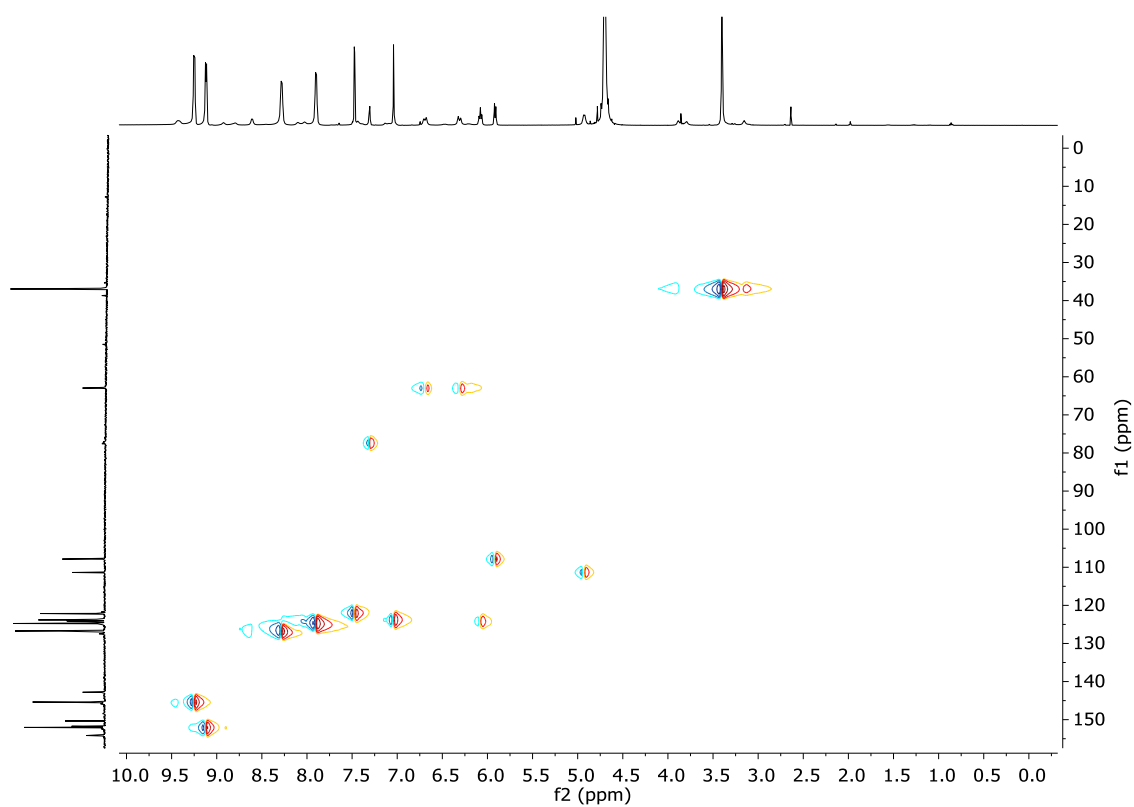
Espectro de RMN de 1H (500 MHz, D_2O) de $R3C(12)_2 \cdot 8NO_3$.



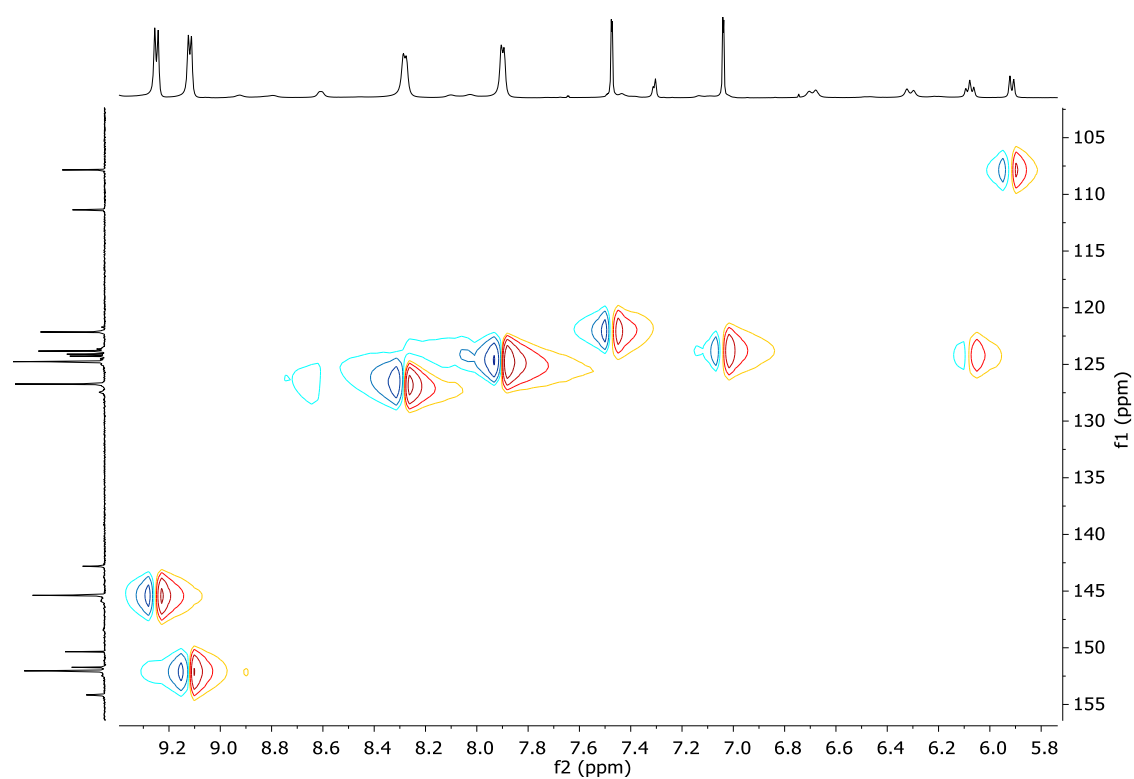
Espectro de RMN de ^{13}C NMR y DEPT (125 MHz, D_2O) de $\text{R3C}(\mathbf{12})_2 \cdot 8\text{NO}_3$.



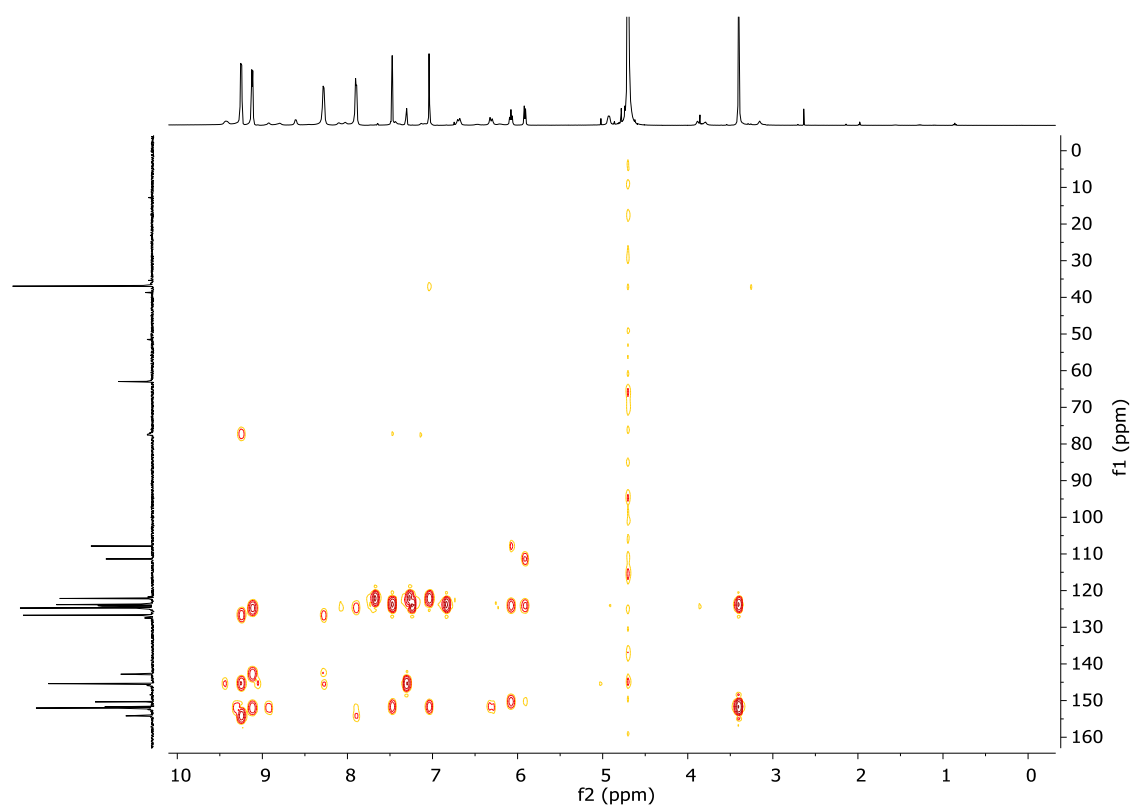
Espectro COSY (500 MHz, D_2O) de $\text{R3C}(\mathbf{12})_2 \cdot 8\text{NO}_3$.



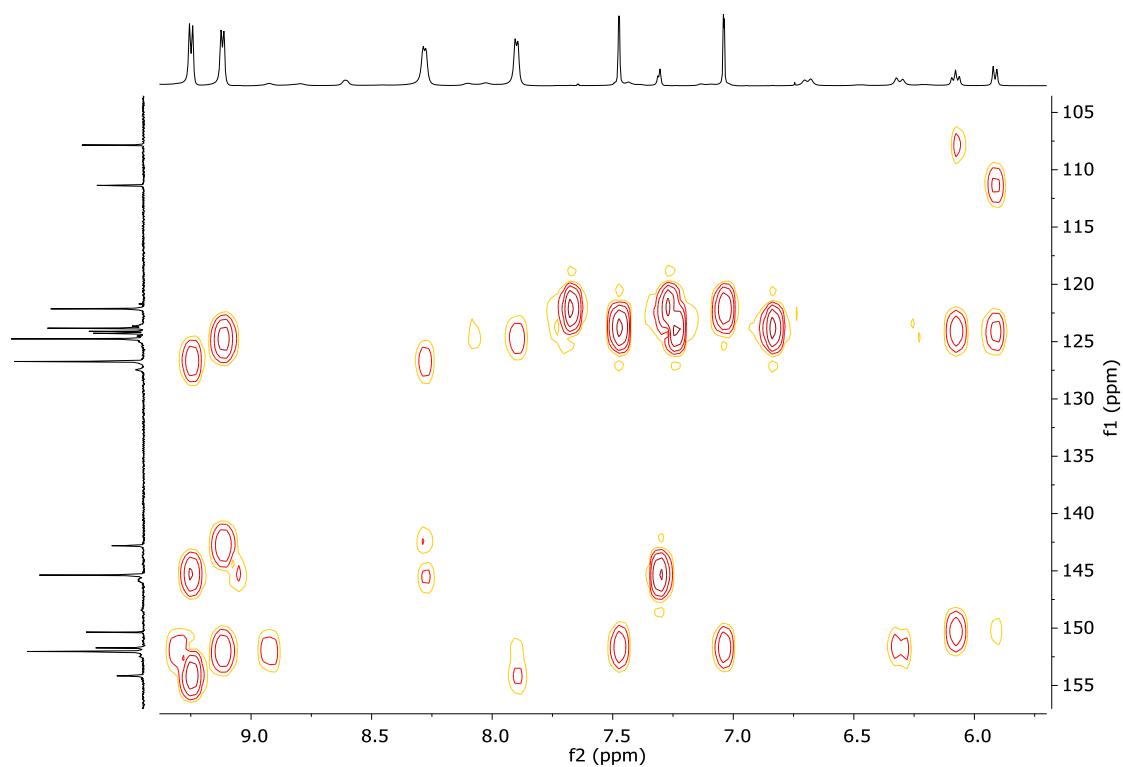
Espectro HSQC (125 y 500 MHz, D₂O) de **R3C(12)₂·8NO₃**.



Espectro HSQC ampliado (125 y 500 MHz, D₂O) de **R3C(12)₂·8NO₃**.

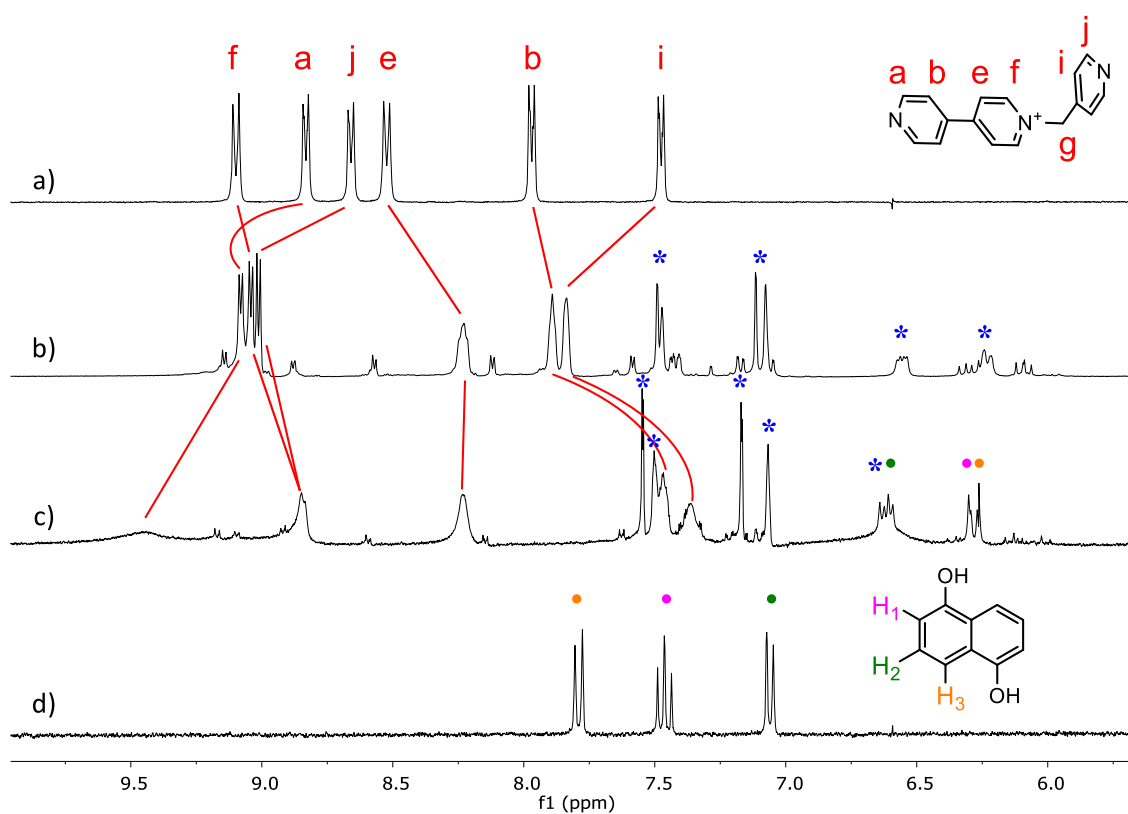


Espectro HMBC (125 y 500 MHz, D₂O) de **R3C(12)₂·8NO₃**.



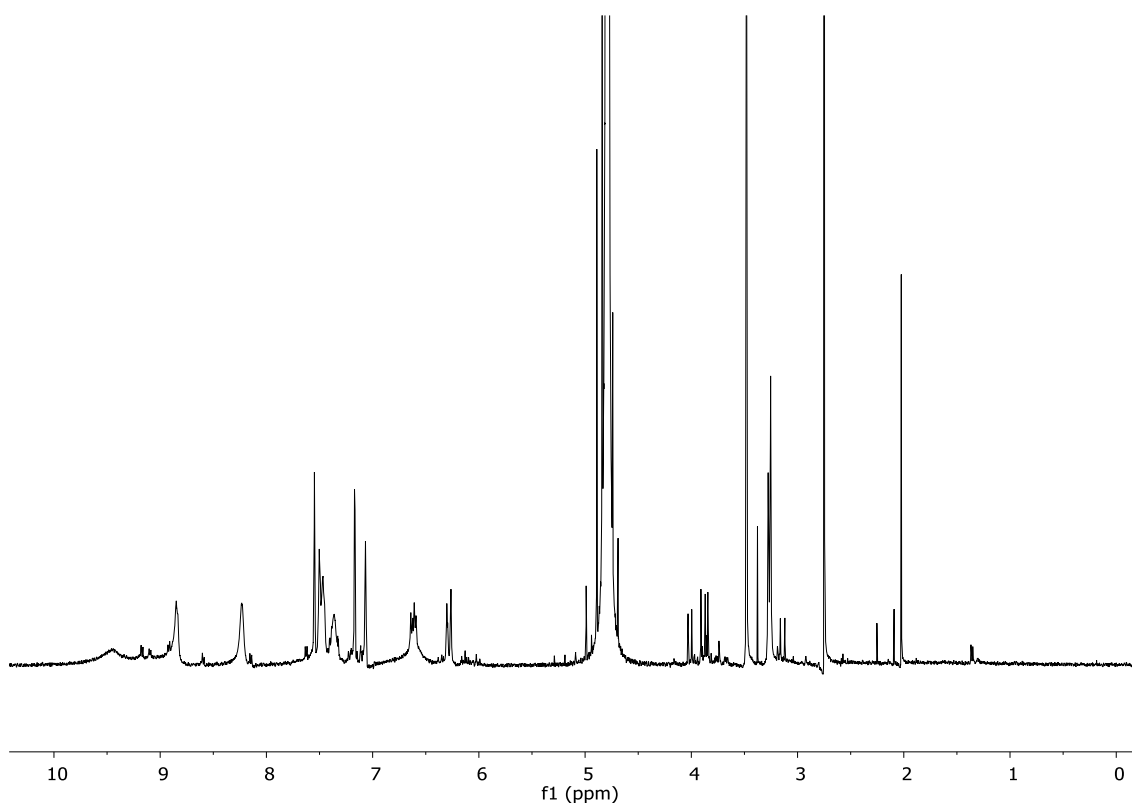
Espectro HMBC ampliado (125 y 500 MHz, D₂O) de **R3C(12)₂·8NO₃**.

1.14. Complejo de inclusión $R5 \subset 12 \cdot 6NO_3$

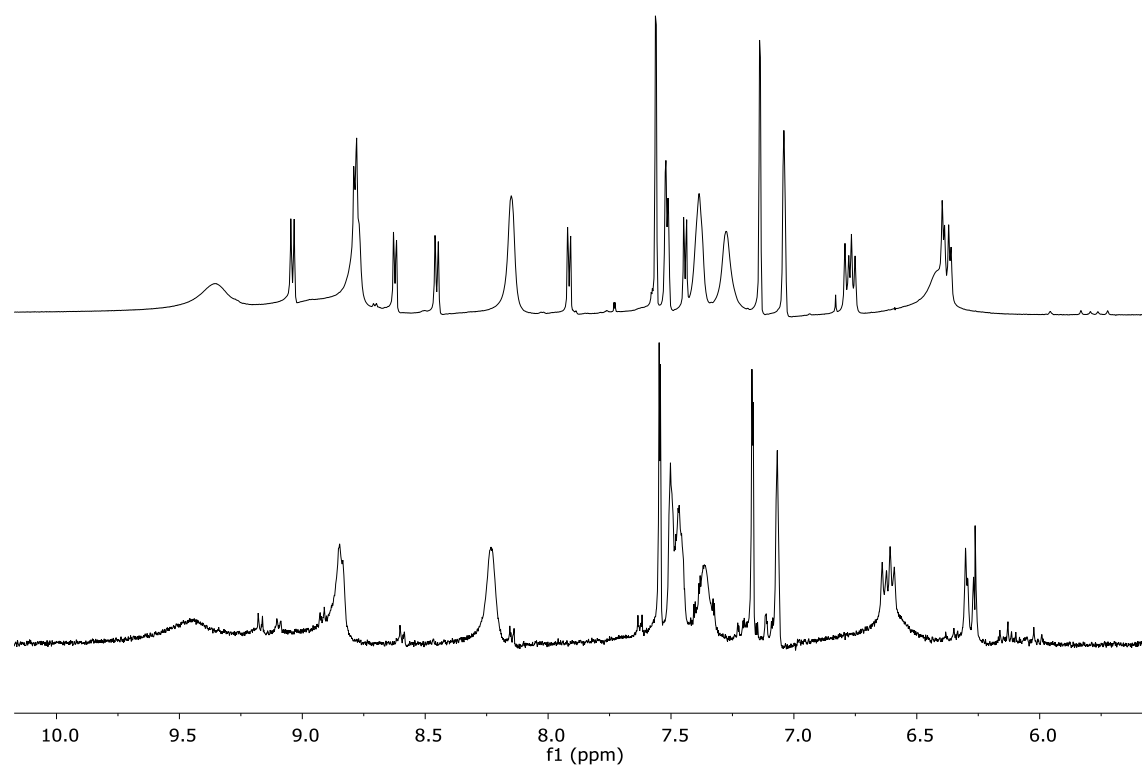


Espectro de RMN de 1H (300 MHz, D_2O) de a) **1**, b) $R5 \cdot 6NO_3$, c) $R5 \subset 12 \cdot 6NO_3$ y d) **12**.

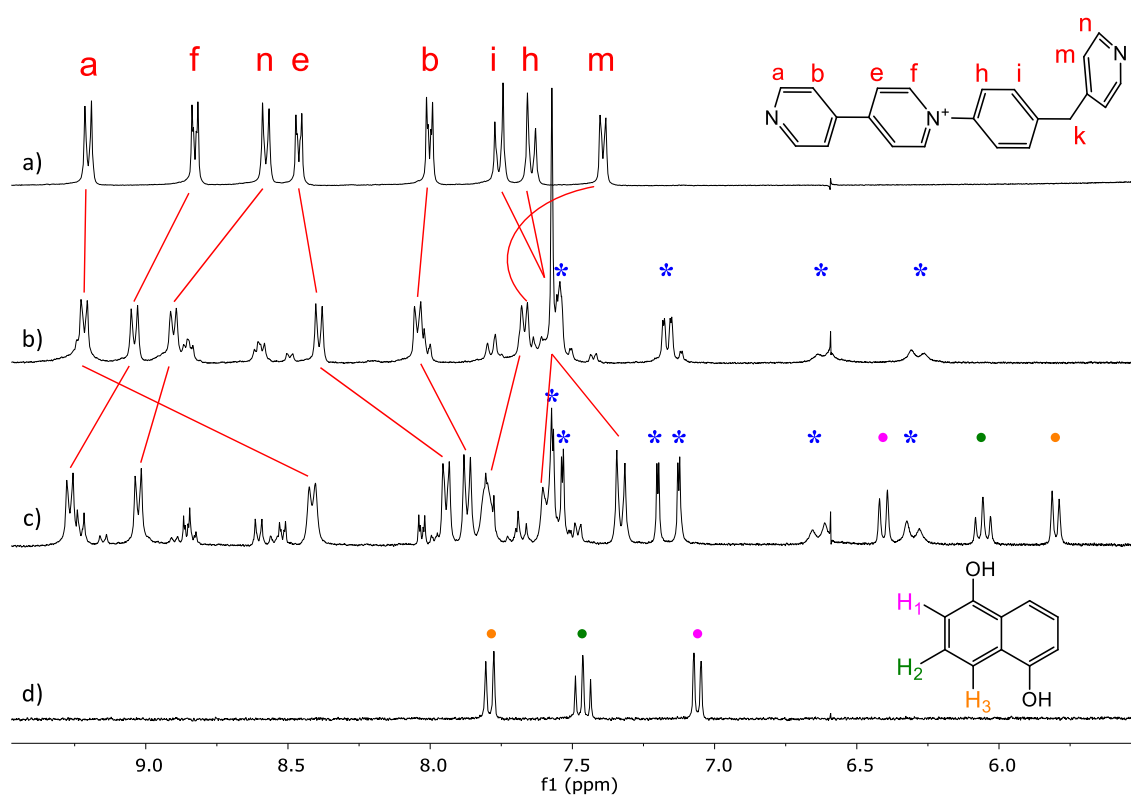
Las señales del carbeno **6(Pt)** $\cdot 2NO_3$ de indican con asteriscos azules.



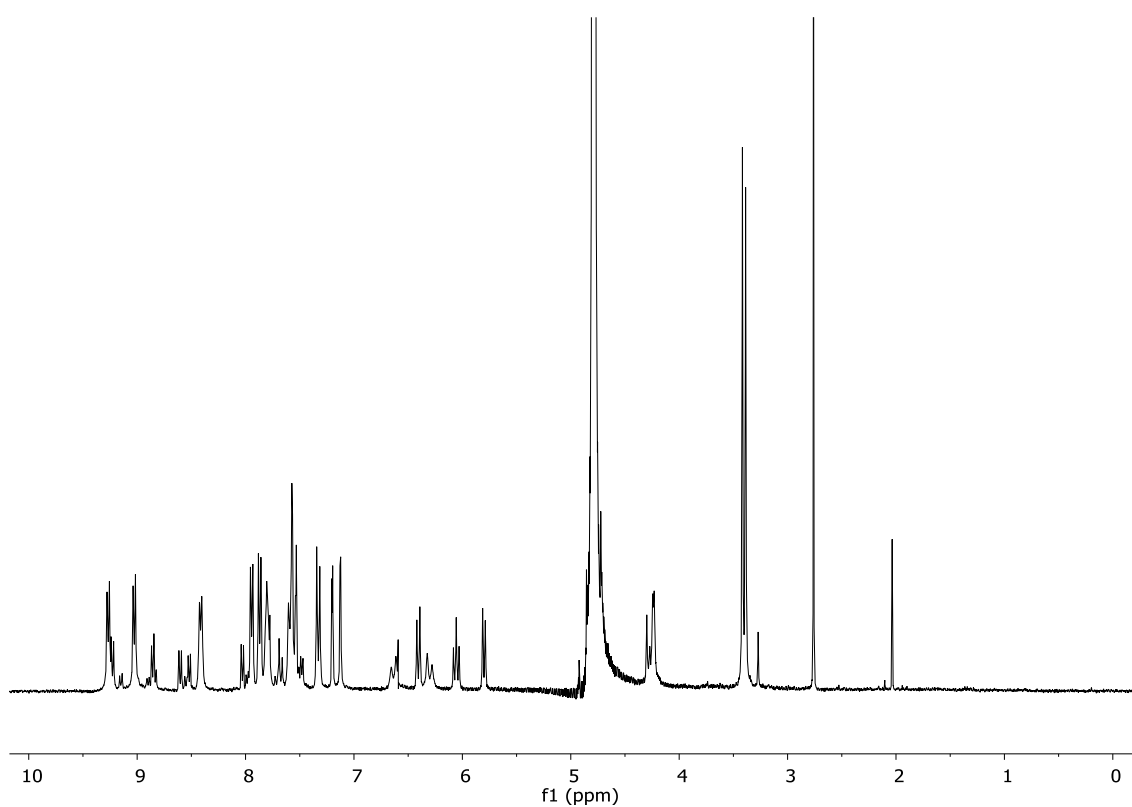
Espectro de RMN de 1H (300 MHz, D_2O) full spectra of $R5 \subset 12 \cdot 6NO_3$.



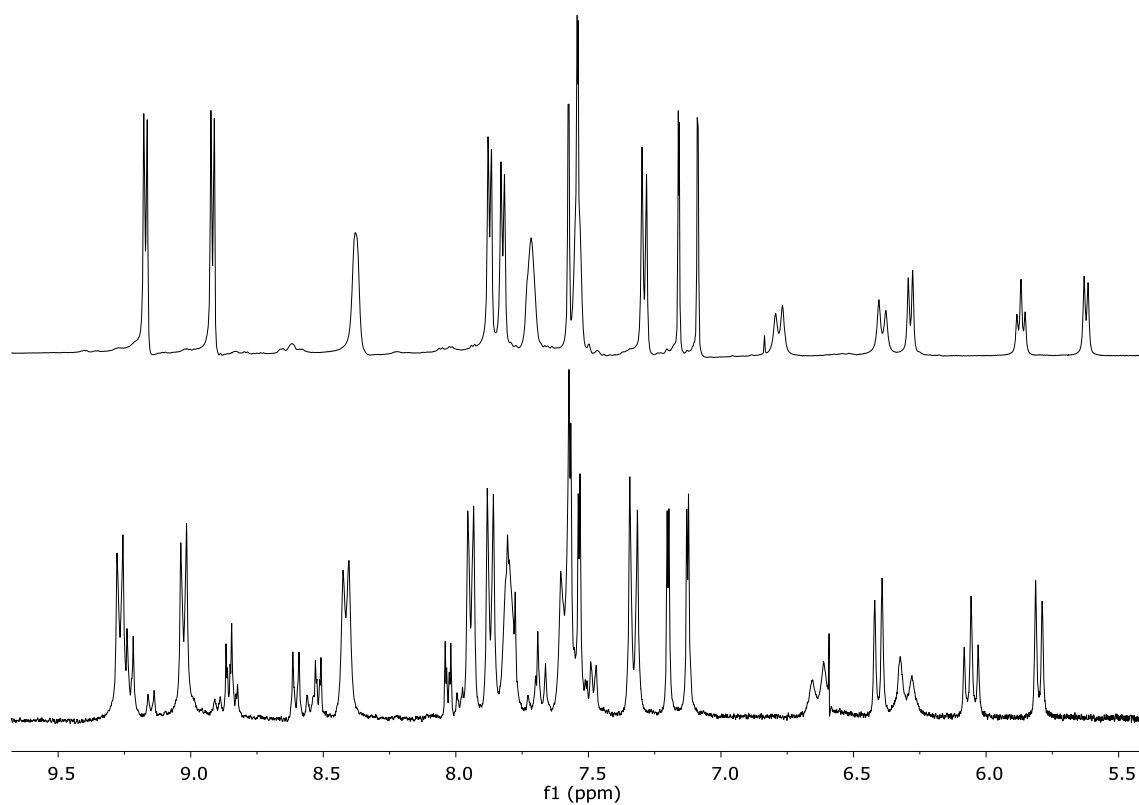
Espectro de RMN de ^1H (500 MHz y 300 MHz, D_2O) de **R1C12**·6 NO_3 (arriba) y **R5C12**·6 NO_3 (abajo).

1.15. Complejo de inclusión $R6\subset 12\cdot 6NO_3$ 

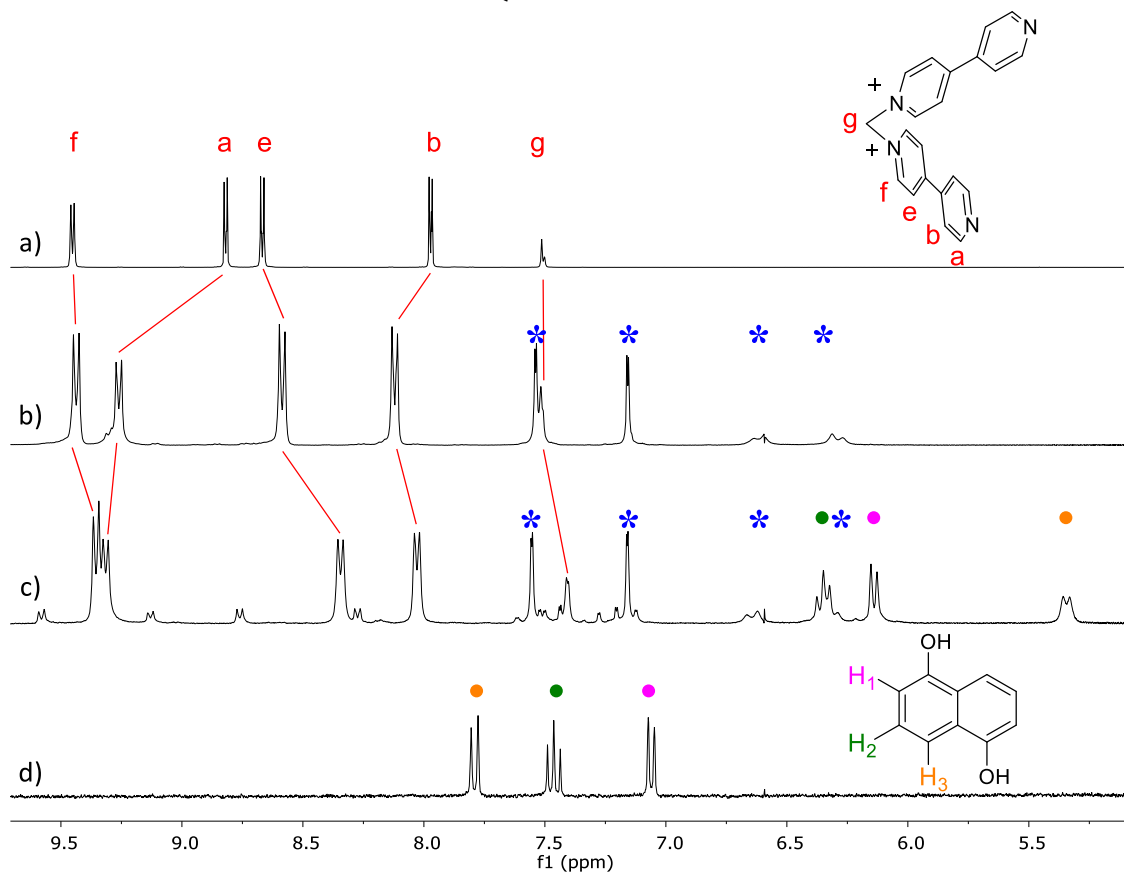
Espectro de RMN de 1H (300 MHz, D_2O) de a) **2**, b) $R6\cdot 6NO_3$, c) $R6\subset 12\cdot 6NO_3$ y d) **12**. Las señales del carbeno $6(Pt)\cdot 2NO_3$ se indican con asteriscos azules.



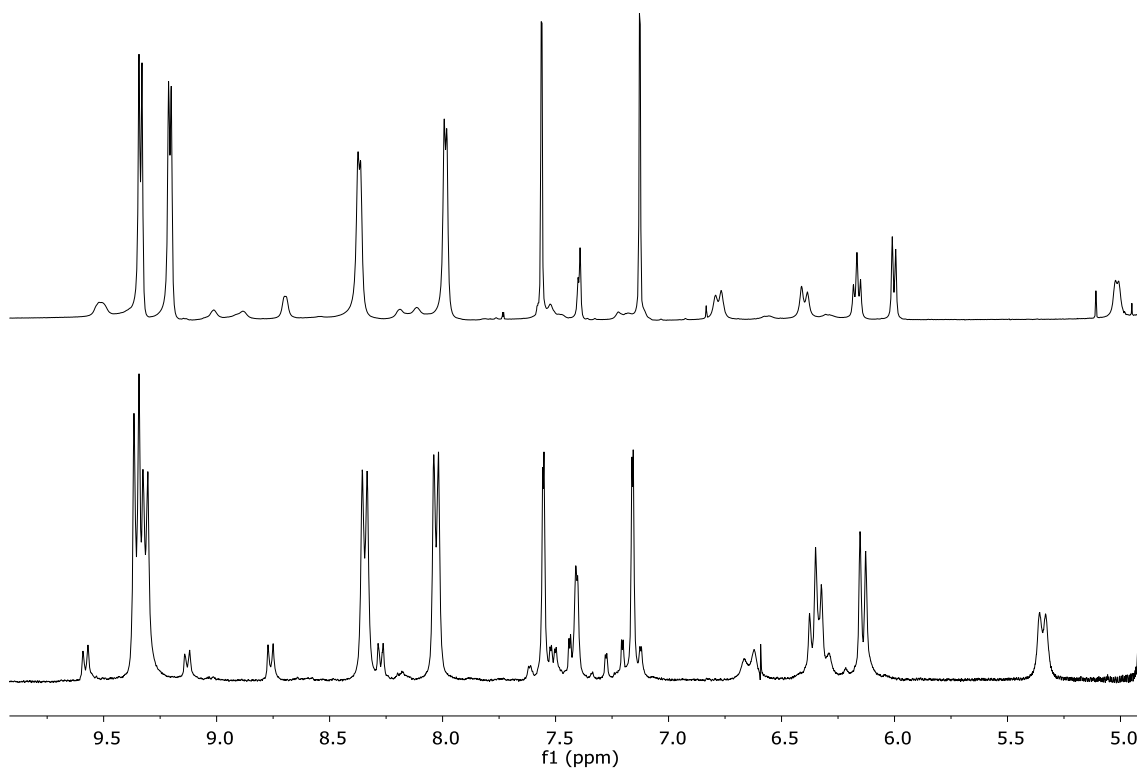
Espectro de RMN de 1H (300 MHz, D_2O) de $R6\subset 12\cdot 6NO_3$.



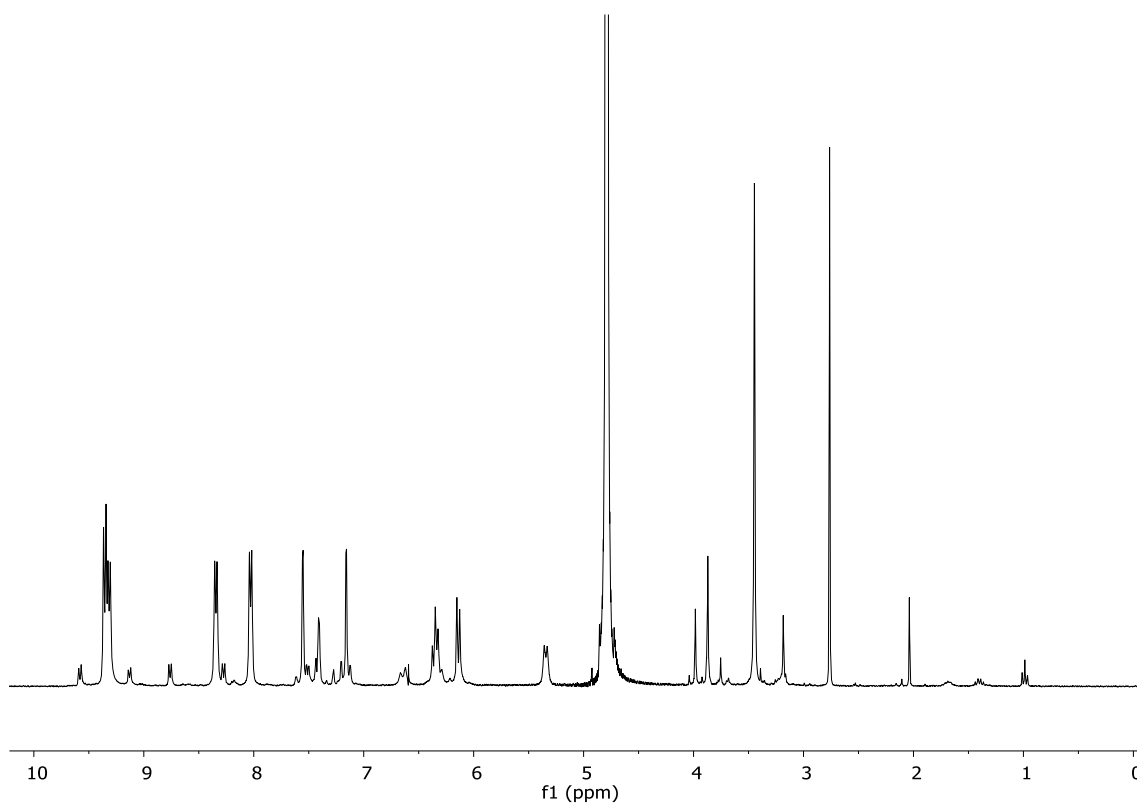
Espectro de RMN de ^1H (500 y 300 MHz, D_2O) de $\text{R2}\cdot 6\text{NO}_3$ (arriba) and $\text{R6}\cdot 6\text{NO}_3$ (abajo).

1.16. Complejo de inclusión $R7C(12)_2 \cdot 8NO_3$ 

Espectro de RMN de 1H (300 MHz, D_2O) de a) **2**, b) $R7 \cdot 6NO_3$, c) $R7C(12)_2 \cdot 8NO_3$ y d) **12**.
Las señales del carbeno **6(Pt)**· $2NO_3$ de indican con asteriscos azules.



Espectro de RMN de ^1H (500 y 300 MHz, D_2O) de $\text{R3C}(\mathbf{12})_2 \cdot 8\text{NO}_3$ (arriba) y $\text{R7C}(\mathbf{12})_2 \cdot 8\text{NO}_3$ (abajo).



Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, D_2O) de $\text{R7C}(\mathbf{12})_2 \cdot 8\text{NO}_3$.

1.17. Tablas de desplazamientos químicos de RMN de ^1H

M	δ (ppm) ^a										
	H _a	H _b	H _e	H _f	H _g	H _h	H _i	H _j	H _k	H _m	H _n

1	8.83	7.97	8.52	9.10	5.99	-	7.48	8.66	-	-	-
R1·6NO₃	9.04	7.87	8.22	9.00	- ^b	-	7.80	8.98	-	-	-
R5·6NO₃	9.06	7.84	8.21	9.02	- ^b	-	7.80	8.99	-	-	-

2	8.83	8.00	8.46	9.20	-	7.64	7.76	-	4.23	7.39	8.58
R2·6NO₃	9.12	7.97	8.33	8.99	-	7.52	7.52	-	4.15	7.58	8.80
R6·6NO₃	9.14	7.96	8.31	8.97	-	7.50	7.50	-	4.14	7.59	8.83

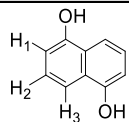
3	8.86	8.02	8.70	9.49	7.55	-	-	-	-	-	-
R3·8NO₃	9.18	8.06	8.55	9.41	- ^b	-	-	-	-	-	-
R7·8NO₃	9.21	8.07	8.53	9.39	- ^b	-	-	-	-	-	-

4	8.83	8.01	8.59	9.22	-	7.78	7.70	-	4.35	-	-
R4·8NO₃	9.01	8.17	8.62	9.27	-	7.78	7.69	-	4.27	-	-
R8·8NO₃	9.10	8.19	8.64	9.28	-	7.78	7.69	-	4.36	-	-

^a Desplazamientos químicos de RMN ^1H (500 MHz) de los núcleos de protón representativos de cada metalociclo **R1–R8** y de los ligandos **1–4** en D_2O .

^b Protón deuterado, no observado en el espectro.

M	δ (ppm) ^a		
	H ₁	H ₂	H ₃

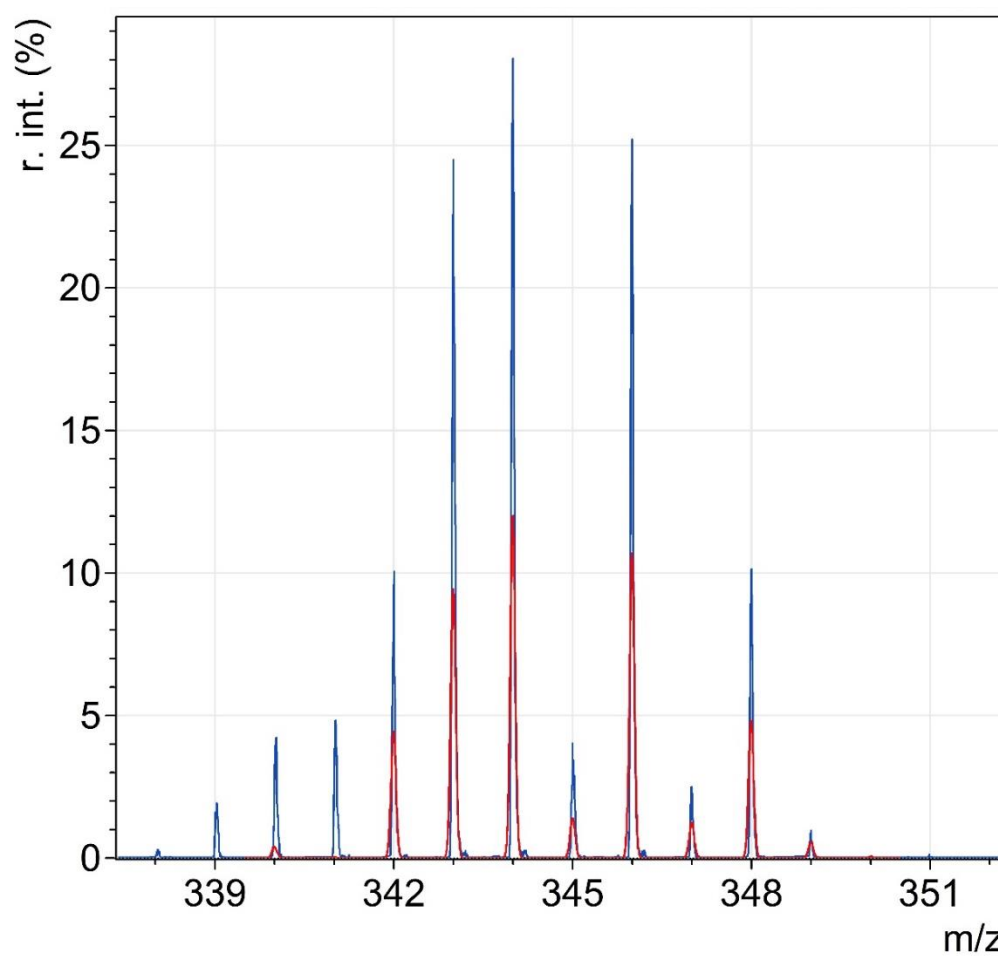


12	7.46	7.06	7.79
R1 ⊂ 12 ·6NO ₃	6.39	6.76	6.37
R5 ⊂ 12 ·6NO ₃	6.17	6.00	5.01
R2 ⊂ 12 ·6NO ₃	6.29	5.87	5.62
R6 ⊂ 12 ·6NO ₃	6.41	6.06	5.80
R3 ⊂ 12 ·8NO ₃	6.00	6.17	5.01
R7 ⊂ 12 ·6NO ₃	6.14	6.35	5.34

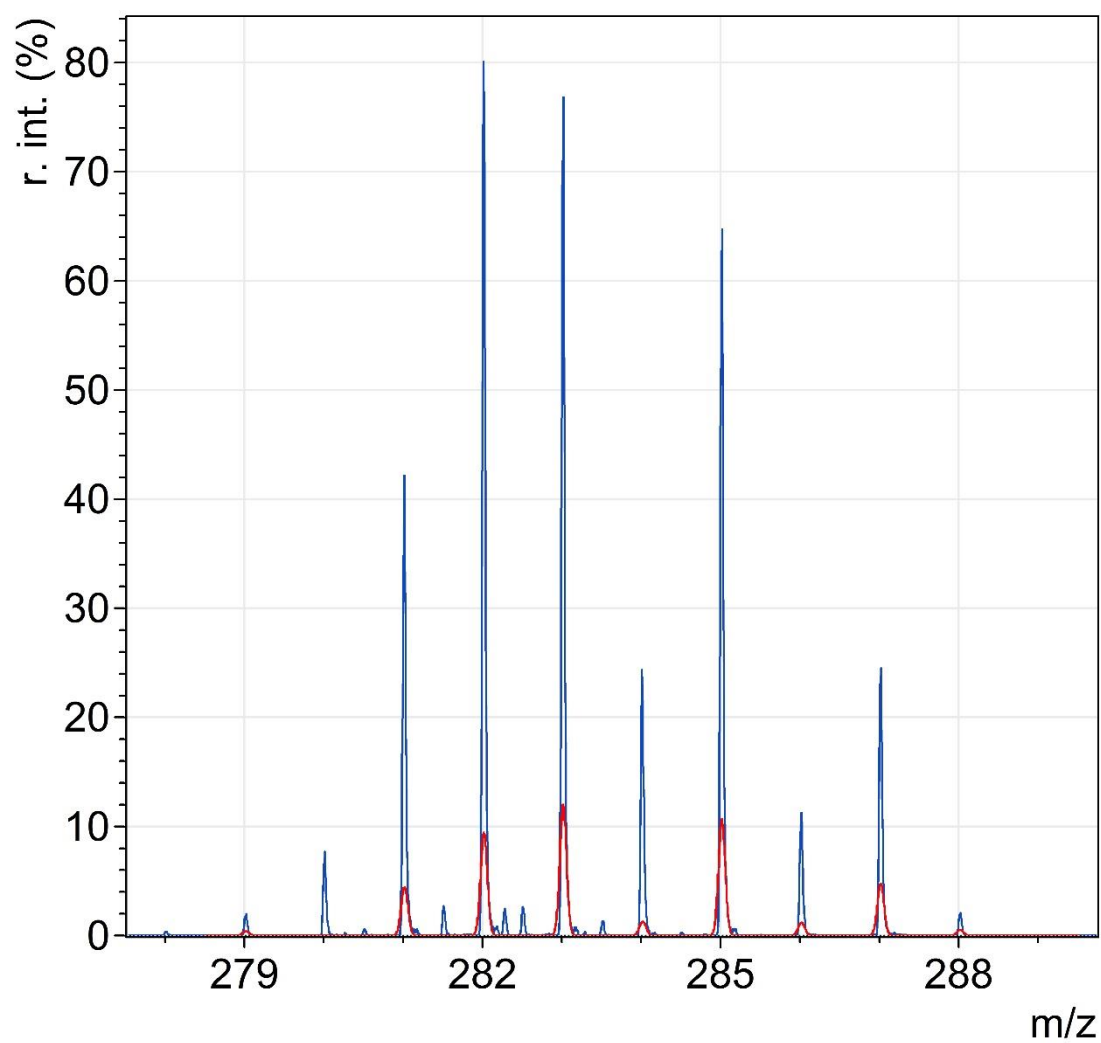
^a Desplazamientos químicos de RMN ¹H (500 MHz) de los núcleos de protón representativos del sustrato en los complejos de inclusión **R1**–**R8**⊂**12**·6NO₃ en D₂O.

2. ESPECTROS DE MASAS

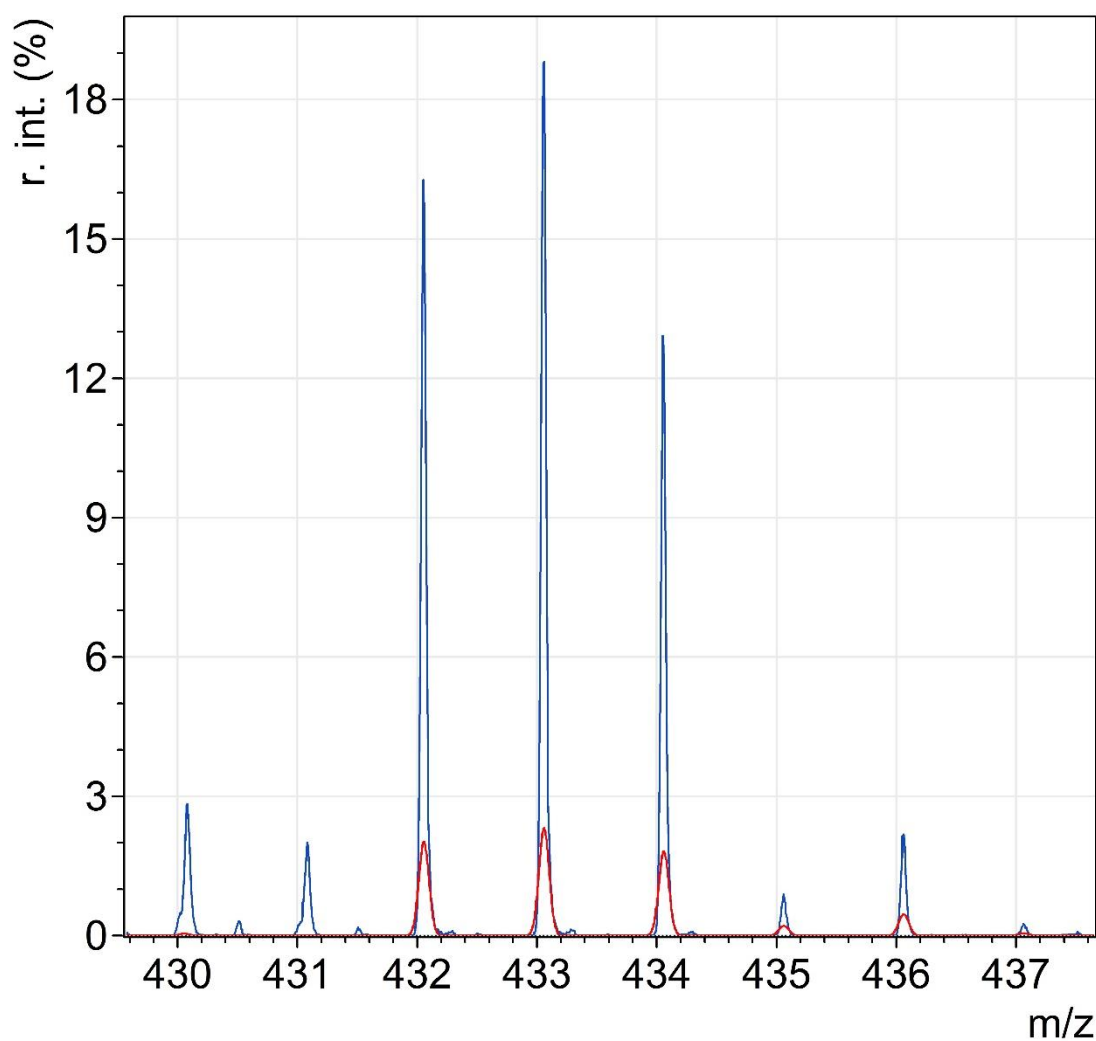
2.1. Carbeno **6**(Pd)·2NO₃



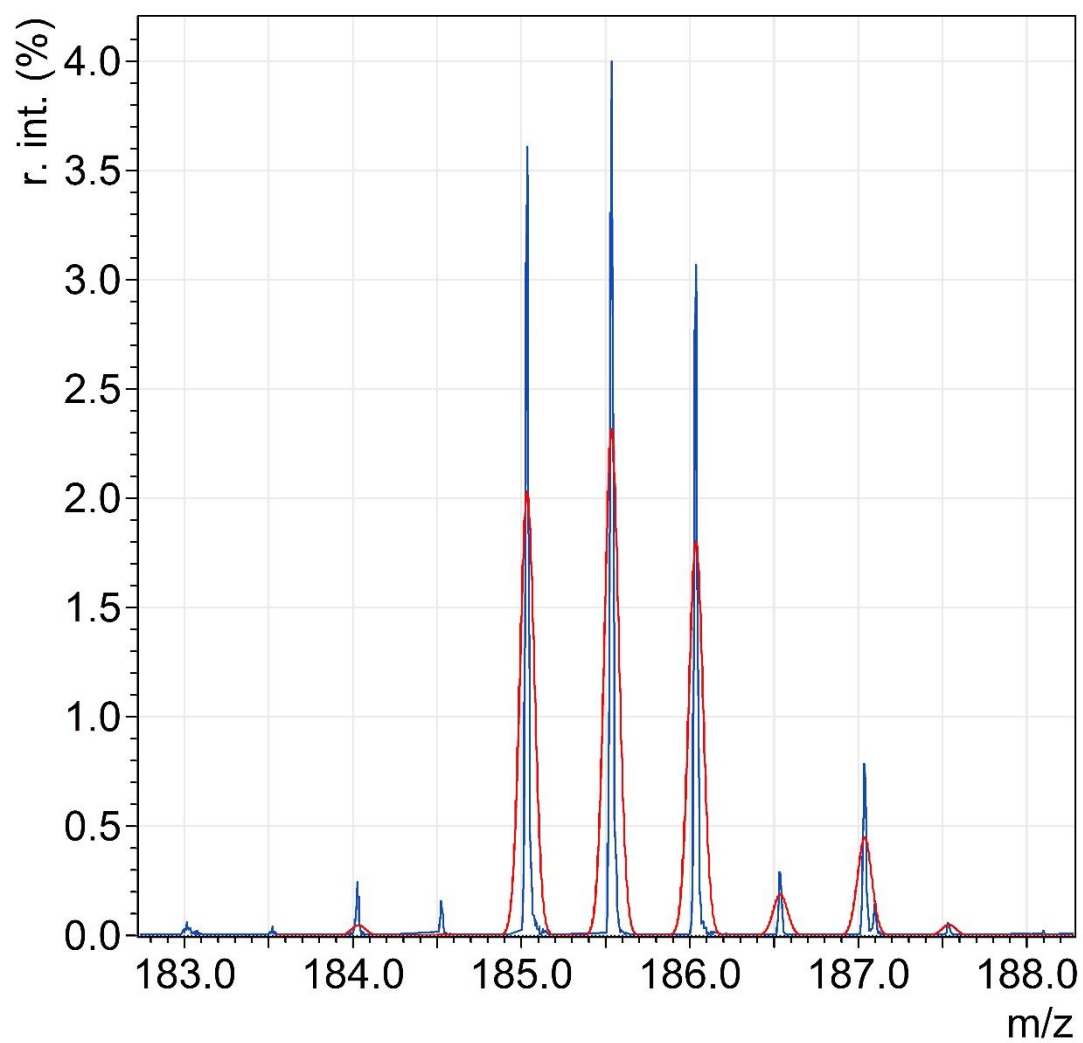
HR-MS +ESI (TOF) experimental (azul) y teórico (rojo) para el fragmento C₉H₁₂N₅O₃Pd [M-NO₃]⁺
(exp. m/z= 343.9969, teórico m/z= 343.9969), error, -0.1 ppm.



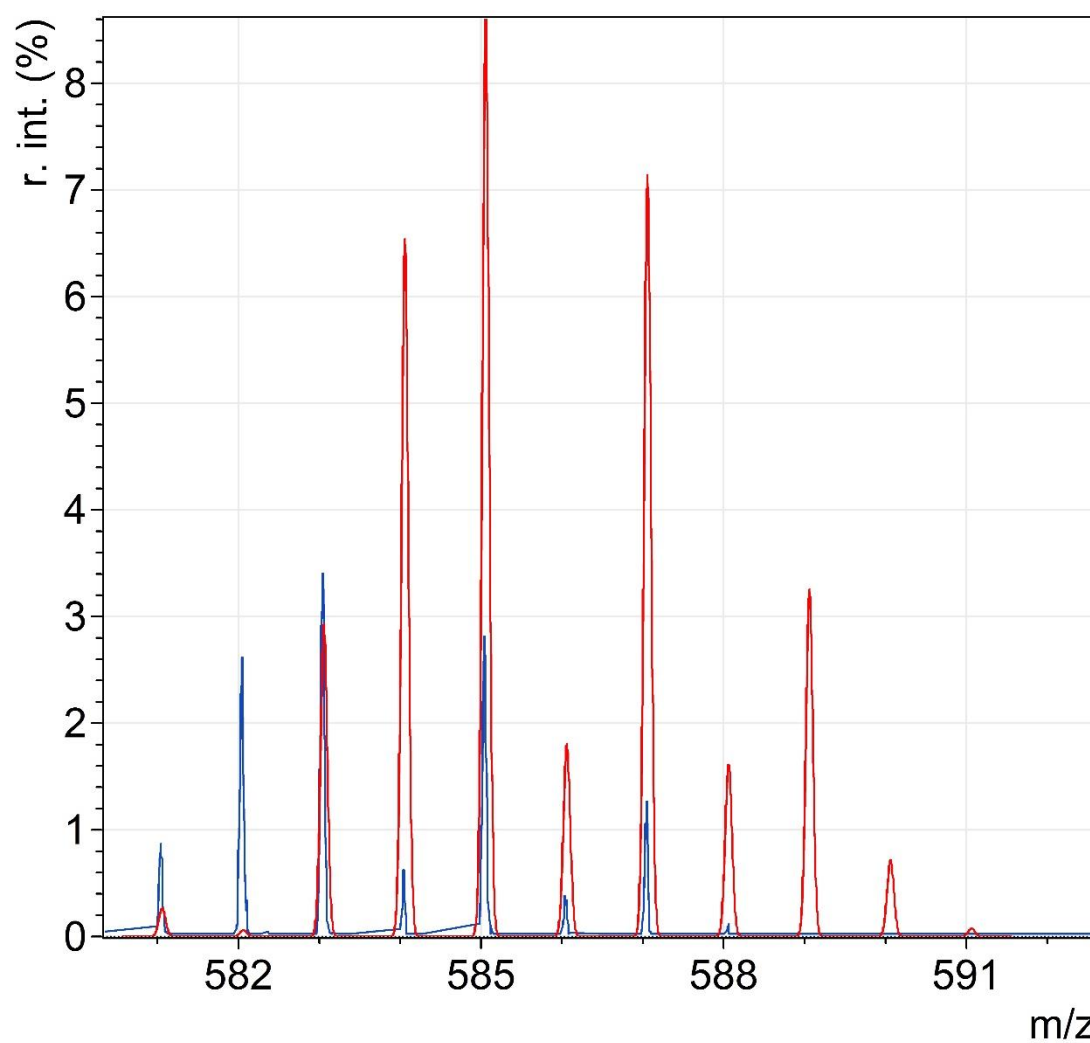
HR-MS +ESI (TOF) experimental (azul) y teórico (rojo) para el fragmento $C_9H_{13}N_4Pd [MH-2NO_3]^+$
(exp. m/z = 283.0170, teórico m/z = 283.0174), error, -1.7 ppm.

2.2. Carbeno **6(Pt)**·2NO₃

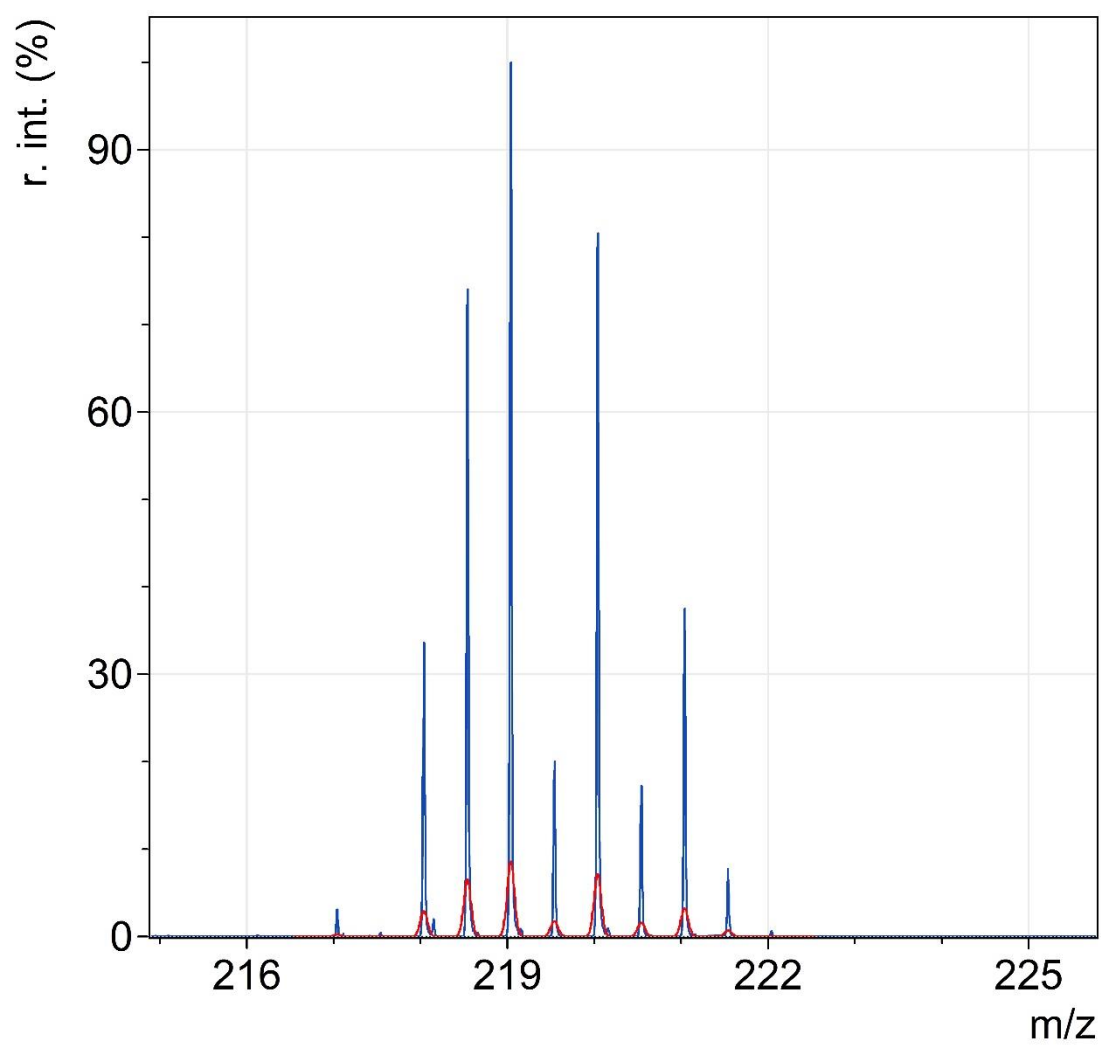
HR-MS +ESI (TOF) experimental (azul) y teórico (rojo) para el fragmento C₉H₁₂N₅O₃Pt [M-NO₃]⁺
(exp. m/z= 433.0554, teórico m/z= 433.0582), error, 0.3 ppm.



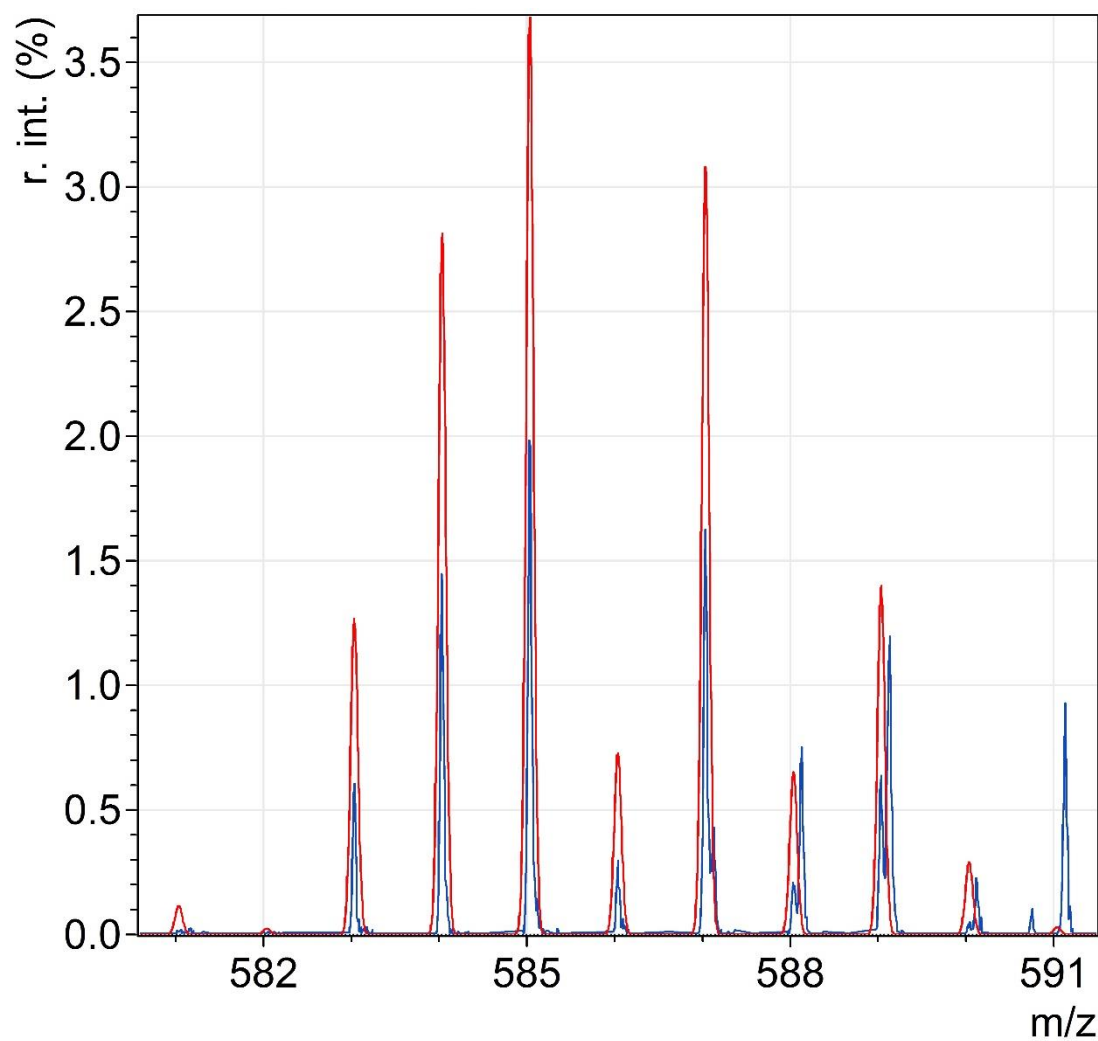
HR-MS +ESI (TOF) experimental (azul) y teórico (rojo) para el fragmento $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}_4\text{Pt} [\text{M}-2\text{NO}_3]^{+2}$
(exp. $m/z=185.5370$, teórico $m/z=185.5360$); error 0.1 ppm.

2.3. Complejo $9 \cdot 2PF_6$ 

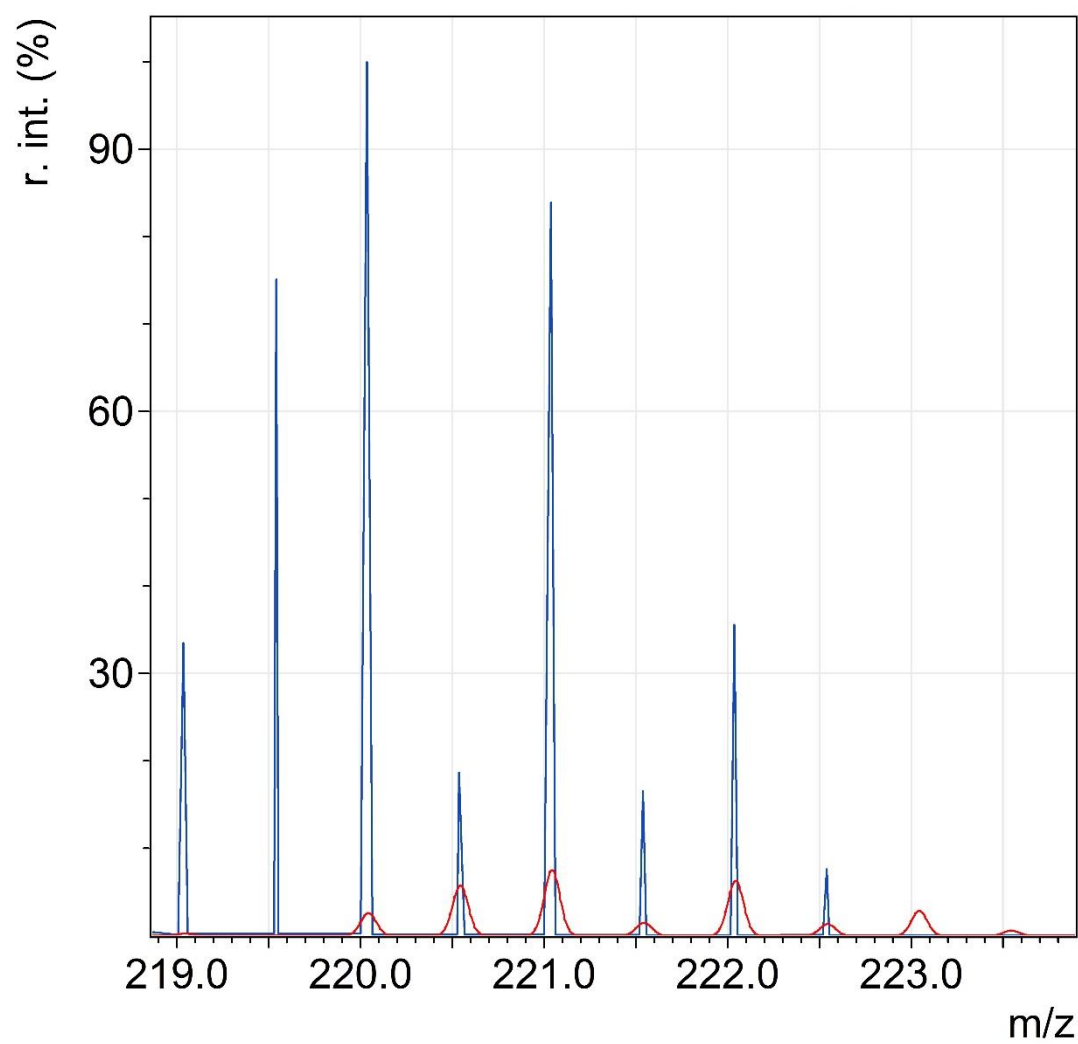
HR-MS +ESI (TOF) experimental (azul) y teórico (rojo) para el fragmento $C_{19}H_{20}F_6N_6PPd [M-PF_6]^{+1}$ (exp. $m/z=219.0397$, teórico $m/z=219.0386$)



HR-MS +ESI (TOF) experimental (azul) y teórico (rojo) para el fragmento $C_{19}H_{20}N_6Pd [M]^{+2}$ (exp. $m/z= 219.0397$, teórico $m/z= 219.0386$)

2.4. Complejo $10 \cdot 2PF_6$ 

MS +ESI (TOF) experimental (azul) y teórico (rojo) para el fragmento $C_{17}H_{18}F_6N_6PPd [M-PF_6]^{+2}$



MS +ESI (TOF) experimental (azul) y teórico (rojo) para el fragmento $C_{17}H_{18}N_6Pd [10]^{+2}$

3. DATOS CRISTALOGRAFICOS

Se obtuvieron cristales prismáticos incoloros y naranjas de **R3**·8PF₆ y **R6**·2Br·4NO₃ por difusión de vapor de isopropil éter en una disolución de **R3**·8PF₆ en acetonitrilo o por recristalización del complejo **R6**·6NO₃ en agua con KBr. Los complejos **9**·PF₆ y **10**·PF₆ se obtuvieron como cristales incoloros por difusión lenta de isopropiléter en una disolución de los complejos en acetonitrilo.

Se recogieron datos de rayos X tridimensionales a temperatura ambiente en un difractómetro Bruker X8 Apex con monocromador de grafito y utilizando radiación Mo-K_α. Las estructuras fueron resueltas por métodos directos y refinadas a partir de las matrices completas de mínimos cuadrados F^2 . Los átomos de hidrógeno se incluyeron en posiciones calculadas y se refinaron en "riding mode".

Los átomos de flúor de dos aniones hexafluorofosfato encontrados en la unidad asimétrica del complejo **9** están desordenados en dos posiciones y se refinaron asignando ocupaciones complementarias a cada uno de los componentes del desorden.

Los cuatro aniones hexafluorofosfato encontrados en la unidad asimétrica de **R3**·8PF₆ mostraron geometrías distorsionadas y por lo tanto se refinaron con las restricciones necesarias. Para el catión molecular no se aplicó ninguna restricción. En este cristal aparecen un número de moléculas de disolvente desordenadas y para un mejor refino final de la estructura, esta densidad electrónica se eliminó con la rutina SQUEEZE de PLATON¹. El volumen tratado con este método fue de 5866.0 Å³, equivalente al 27.5% de la celda unidad. Después de hacer uso de SQUEEZE el índice *R* mostró una ligera mejora (de 0.166 a 0.1396).

Los cristales de **R6**·2Br·4NO₃ se formaron como agregados compactos. El patrón de difracción de la muestra seleccionada para la toma de datos fue indexada sobre la base de dos matrices de orientación. La relación entre estas matrices se indica en la siguiente matriz:

$$\begin{pmatrix} -0.63154 & -0.43567 & 0.12420 \\ 0.26655 & -0.54100 & 0.50659 \\ -1.88342 & 1.29130 & 0.55699 \end{pmatrix}$$

El conjunto de datos utilizado para la elucidación de la estructura se tomó del dominio que mostraba un patrón más intenso.

Los átomos de carbono C16, C17, C18 y C19 de uno de los anillos fenilo pertenecientes al ligando estaban desordenados en dos posiciones y se refinaron, con factores de ocupación complementarios de aproximadamente 50%. También se aplicaron restricciones para mantener dicho anillo plano.

Después de las etapas finales de refinamiento, se encontró un volumen accesible al disolvente de 323,1 Å³ (15% del volumen de la celda unidad). El vacío probablemente corresponde a contraiones nitrato adicionales que no pudieron ser modelados adecuadamente. Los residuales mejoraron ligeramente después del uso de SQUEEZE.

En la unidad asimétrica del cristal de **5e** se localizaron varias moléculas de agua, dos con ocupación del 100% y una tercera del 50%, sin embargo tras finalizar el refino quedaron varios picos de densidad electrónica moderada, que no pudieron ajustarse a ningún modelo de disolvente. SQUEEZE/PLATON mostró la presencia de 4 zonas huecos accesible a disolvente que ocupaban un total de 1480 Å³ por celda (16.3 % del volumen total). El número de electrones encontrados en cada hueco apuntaba a una ocupación parcial de los mismos, lo que indicaría una pérdida de disolvente que, no obstante, no causó la destrucción del cristal. En este mismo

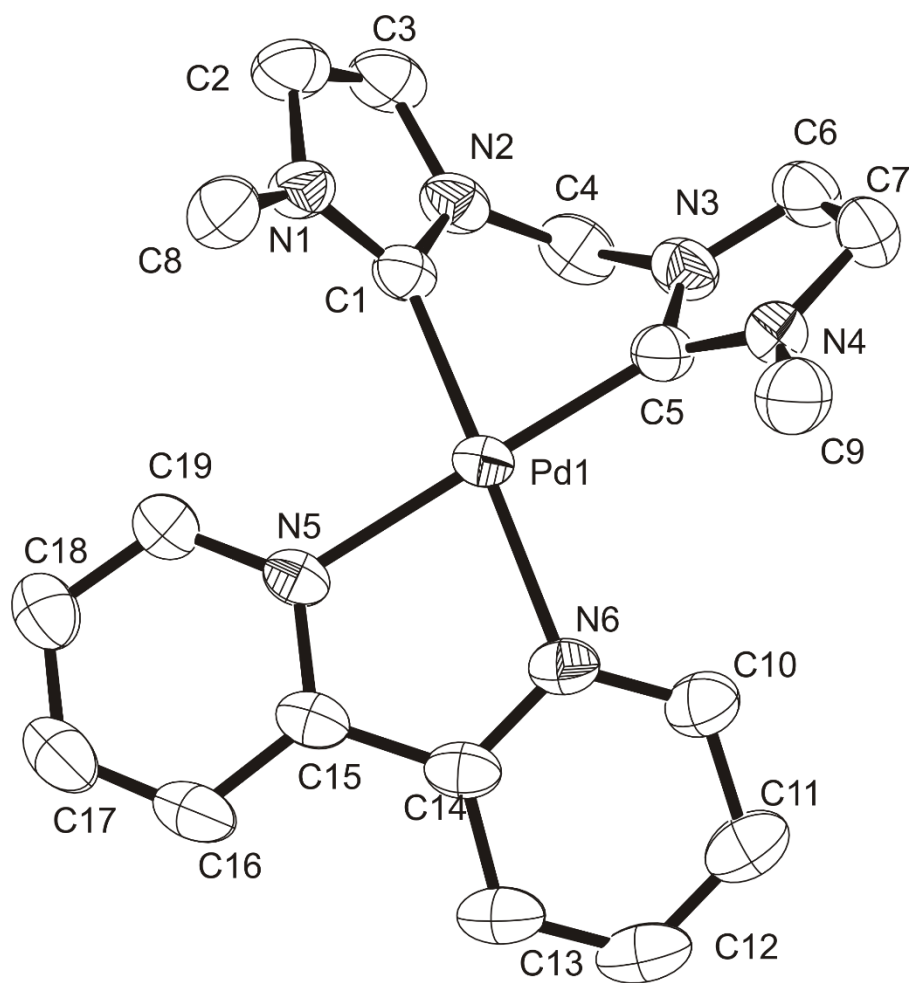
cristal los átomos de hidrógeno correspondientes a los grupos imino, C=N-N(H), se localizaron inicialmente en un mapa de Fourier, pero finalmente se refinaron en “riding mode” para conseguir la convergencia.

El refinó convergió a los parámetros indicados en las tablas, teniendo en cuenta la anisotropía en todos los átomos distintos de hidrógeno (excepto los contraiones nitrato en **R6**·2Br·4NO₃, los cuales fueron refinados isotrópicamente). La resolución de la estructura y su refinó se llevó a cabo usando el paquete de programas SHELX-97².

3.1. Complejo 9·2PF₆

Fórmula empírica	C ₂₁ H ₂₃ F ₁₂ N ₇ P ₂ Pd	
Fórmula empírica	769.80	
Temperatura	293(2) K	
Longitud de onda	0.71073 Å	
Sistema Cristalino	Monoclínico	
Grupo espacial	P2 ₁ /n	
Dimensiones de la celda unidad	$a = 10.863(3) \text{ Å}$	$\alpha = 90^\circ$.
	$b = 19.081(4) \text{ Å}$	$\beta = 110.661(5)^\circ$.
	$c = 14.780(5) \text{ Å}$	$\gamma = 90^\circ$.
Volume	2866.5(14) Å ³	
Z	4	
Densidad (calculada)	1.784 Mg/m ³	
Coefficiente de absorción	0.864 mm ⁻¹	
$F(000)$	1528	
Tamaño del cristal	0.50 x 0.44 x 0.31 mm ³	
Intervalo θ para la toma de datos	1.82 to 27.57°.	
Intervalo de los índices	-14 ≤ h ≤ 14, -24 ≤ k ≤ 24, -19 ≤ l ≤ 19	
Reflexiones medidas	85545	
Reflexiones independientes	6631 [R(int) = 0.0278]	
Compleción hasta $\theta = 27.57^\circ$	99.9 %	
Corrección de absorción	Semiempírica usando equivalentes	
Coefficientes de transmisión max. y min.	0.7755 and 0.6719	
Datos / restricciones / parámetros	6631 / 12 / 501	
Bondad del ajuste en F^2	1.094	
Índices R finales [$I > 2\sigma(I)$]	$R_I = 0.0274$, $wR_2 = 0.0785$	
Índices R (todos los datos)	$R_I = 0.0336$, $wR_2 = 0.0885$	
Densidad electrónica residual	0.430 y -0.504 e.Å ⁻³	

 Datos cristalográficos y de refinamiento de 9·2PF₆

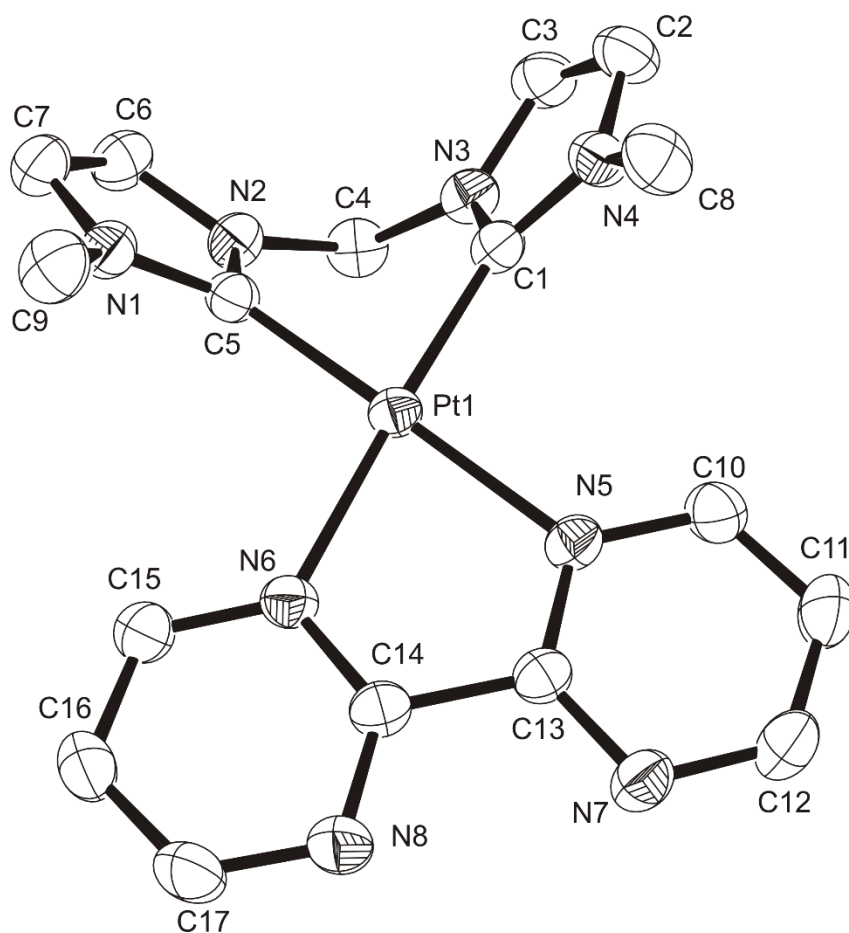


Estructura del catión de **9** mostrando los elipsoides al 30%. Se omiten los átomos de hidrógeno, los contraiones PF_6^- y una molécula de acetonitrilo para mayor claridad.

3.2. Complejo 10·2PF₆

Empirical formula	C ₁₇ H ₁₈ F ₁₂ N ₈ P ₂ Pd
Formula weight	730.73
Temperatura	293(2) K
Longitud de onda	0.71073 Å
Sistema Cristalino	Ortorómbico
Grupo espacial	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
Dimensiones de la celda unidad	$a = 8.483(5) \text{ Å}$ $\alpha = 90^\circ$. $b = 13.020(6) \text{ Å}$ $\beta = 90^\circ$. $c = 23.065(7) \text{ Å}$ $\gamma = 90^\circ$.
Volumen	2547(2) Å ³
Z	4
Densidad (calculada)	1.905 Mg/m ³
Coefficiente de absorción	0.967 mm ⁻¹
F(000)	1440
Tamaño del cristal	0.39 x 0.27 x 0.11 mm ³
Intervalo θ para la toma de datos	1.77 to 29.64°.
Intervalo de los índices	-11 ≤ h ≤ 11, -17 ≤ k ≤ 18, -32 ≤ l ≤ 31
Reflexiones medidas	48330
Reflexiones independientes	7157 [R(int) = 0.0272]
Compleción hasta $\theta = 29.64^\circ$	99.7 %
Corrección de absorción	Semiempírica usando equivalentes
Coefficientes de transmisión max. y min.	0.7459 and 0.6251
Datos / restricciones / parámetros	7157 / 0 / 363
Bondad del ajuste en F ²	1.122
Índices R finales [$I > 2\sigma(I)$]	$R_I = 0.0298$, $wR_2 = 0.0862$
Índices R (todos los datos)	$R_I = 0.0342$, $wR_2 = 0.0978$
Absolute structure parameter	0.00(2)
Densidad electrónica residual	0.870 y -0.608 e.Å ⁻³

 Datos cristalográficos y de refinamiento de 10·2PF₆

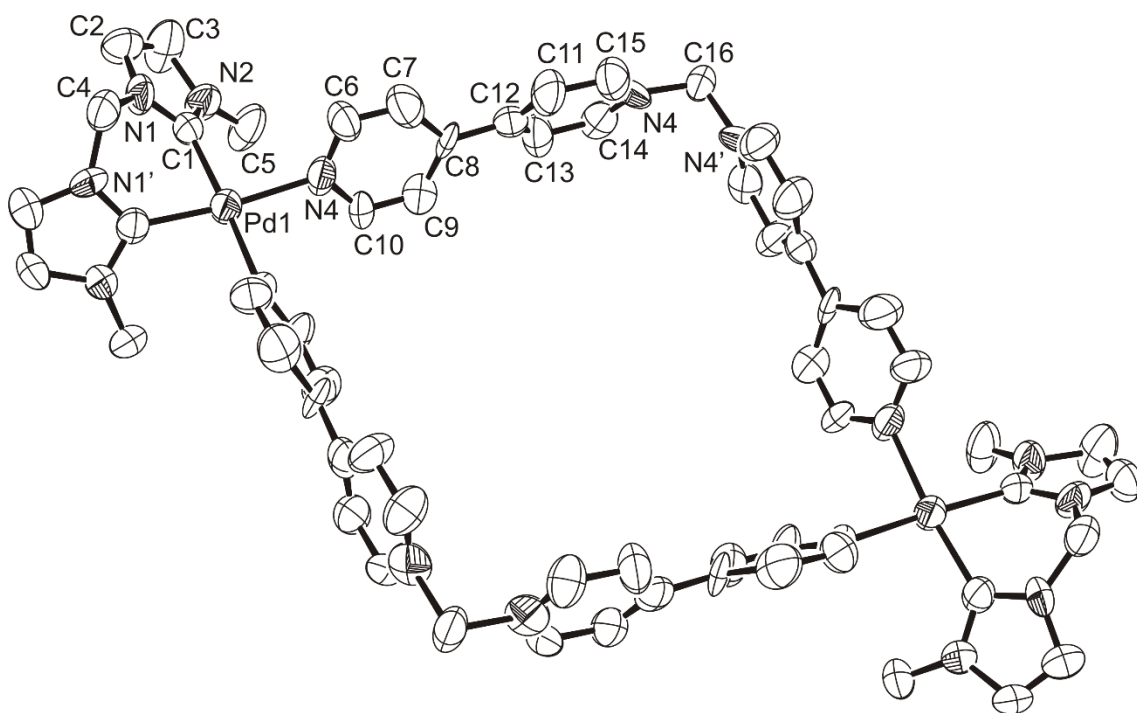


Estructura del catión **10**-catión mostrando los elipsoides al 30%. Se omiten los protones y los contraiones PF_6^- para mayor claridad.

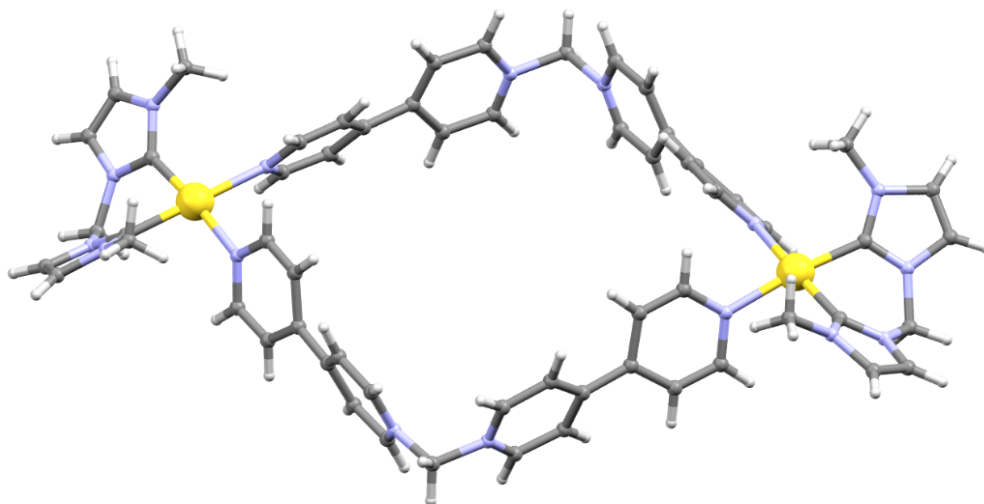
3.3. Metalociclo $\text{R3} \cdot 8\text{PF}_6$

Fórmula empírica	$\text{C}_{66}\text{H}_{66}\text{F}_{48}\text{N}_{19}\text{P}_8\text{Pd}_2$
Peso fórmula	2497.93
Temperatura	100(2) K
Longitud de onda	0.71073 Å
Sistema Cristalino	Ortorómbico
Grupo espacial	Fmmm
Dimensiones de la celda unidad	$a = 19.316(1)$ Å $b = 33.160(3)$ Å. $c = 35.500(2)$ Å.
Volumen	22738(3) Å ³
Z	8
Densidad (calculada)	1.459 Mg/m ³
Coefficiente de absorción	0.550 mm ⁻¹
$F(000)$	9912
Tamaño del cristal	0.148 x 0.138 x 0.090 mm ³
Intervalo θ para la toma de datos	1.147 to 26.036°.
Intervalo de los índices	-22 ≤ h ≤ 23, -38 ≤ k ≤ 38, -38 ≤ l ≤ 40
Reflexiones medidas	73947
Reflexiones independientes	5423 [R(int) = 0.1276]
Compleción hasta $\theta = 25.242^\circ$	95.8 %
Coefficientes de transmisión max. y min.	0.7825 and 0.6223
Datos / restricciones / parámetros	5423 / 147 / 358
Bondad del ajuste en F^2	1.385
Índices R finales [$I > 2\sigma(I)$]	$R_I = 0.1396$, $wR_2 = 0.3672$
Índices R (todos los datos)	$R_I = 0.2314$, $wR_2 = 0.3967$
Densidad electrónica residual	0.992 y -0.762 e.Å ⁻³

Datos cristalográficos y de refinamiento para $\text{R3} \cdot 8\text{PF}_6$.



Estructura del catión **R3**-catión mostrando los elipsoides al 30%. Se omiten todos los átomos de hidrógeno, los contraiones PF_6^- y las moléculas de disolvente para mayor claridad.



Representación con el modelo de bolas y barras del **R3**⁸⁺ de la estructura cristalina $C2/m$ de **R3**·8 PF_6 . Código de color: Pd, amarillo; C, gris oscuro; H, gris claro; N, azul.

3.4. Metalociclo **R6**·2Br·4 NO_3 .

Fórmula empírica

$\text{C}_{62}\text{H}_{56}\text{Br}_2\text{N}_{18}\text{O}_{12}\text{Pt}_2$

Peso fórmula

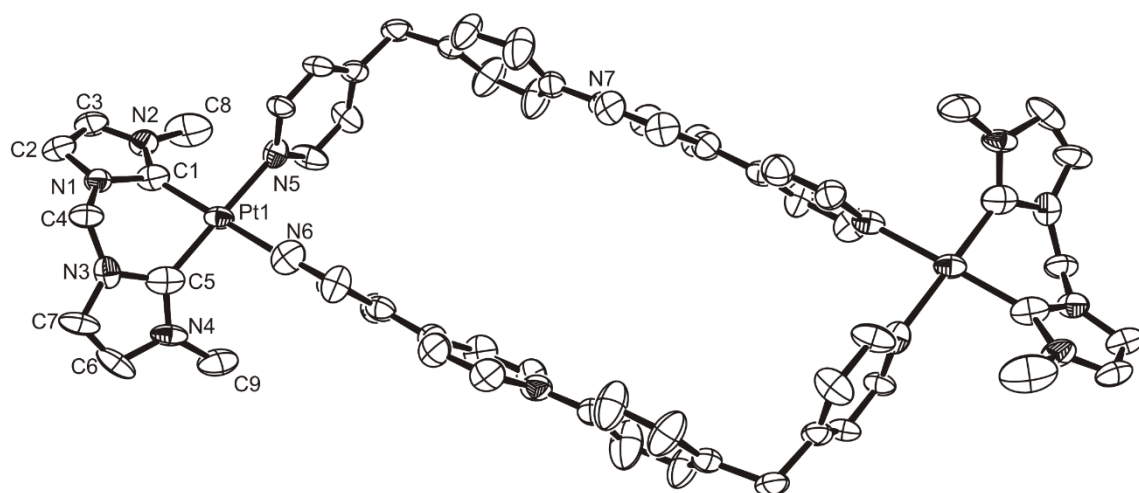
1795.24

Temperatura

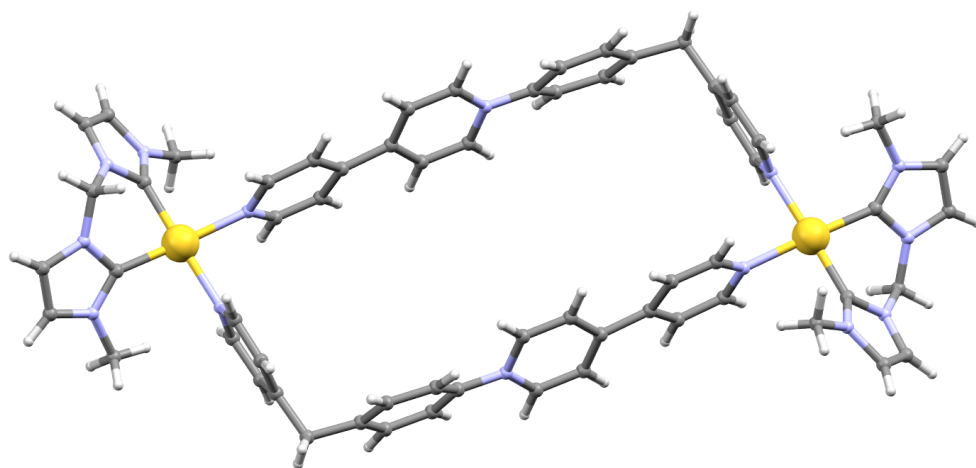
100(2) K

Longitud de onda	0.71073 Å	
Sistema Cristalino	Triclínico	
Grupo espacial	P-1	
Dimensiones de la celda unidad	$a = 8.963(2)$ Å	$\alpha = 92.670(7)^\circ$.
	$b = 12.025(1)$ Å	$\beta = 98.160(5)^\circ$.
	$c = 21.868(2)$ Å	$\gamma = 111.839(4)^\circ$.
Volumen	2152.9(3) Å ³	
Z	1	
Densidad (calculada)	1.385 Mg/m ³	
Coefficiente de absorción	4.231 mm ⁻¹	
$F(000)$	876	
Tamaño del cristal	0.156 x 0.115 x 0.044 mm ³	
Intervalo θ para la toma de datos	0.946 to 26.688°.	
Intervalo de los índices	-11 ≤ h ≤ 11, -15 ≤ k ≤ 15, 27 ≤ l ≤ 0	
Reflexiones medidas	8888	
Reflexiones independientes	8888 [R(int) = 0.1366]	
Compleción hasta $\theta = 25.242^\circ$	99.9 %	
Coefficientes de transmisión max. y min.	0.7453 and 0.6027	
Datos / restricciones / parámetros	8888 / 150 / 450	
Bondad del ajuste en F^2	0.995	
Índices R finales [$I > 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0.0939$, $wR_2 = 0.2516$	
Índices R (todos los datos)	$R_1 = 0.1288$, $wR_2 = 0.2707$	
Densidad electrónica residual	2.705 y -2.552 e.Å ⁻³	

Datos cristalográficos y refinamiento para **R6·2Br·4NO₃**.



Estructura del catión **R6**-catión mostrando los elipsoides al 30%. Se omiten todos los átomos de hidrógeno, los contraiones NO_3^- y Br^- para mayor claridad.



Representación con el modelo de bolas y barras del **R6⁶⁺** de estructura cristalina P-1. Código de color: Pd, amarillo; C, gris oscuro; H, gris claro; N, azul.

4. EXPERIMENTOS JOB PLOT

4.1 Complejo de inclusión $\mathbf{R5C12 \cdot 6NO_3}$

La estequiometría del complejo de inclusión formado entre **R5** y **12** se determinó a través del método de variaciones continuas (Job Plot). En la figura, la gráfica muestra su valor máximo a $\chi=0.5$, corroborando la existencia de un complejo de inclusión con una estequiometría 1:1.

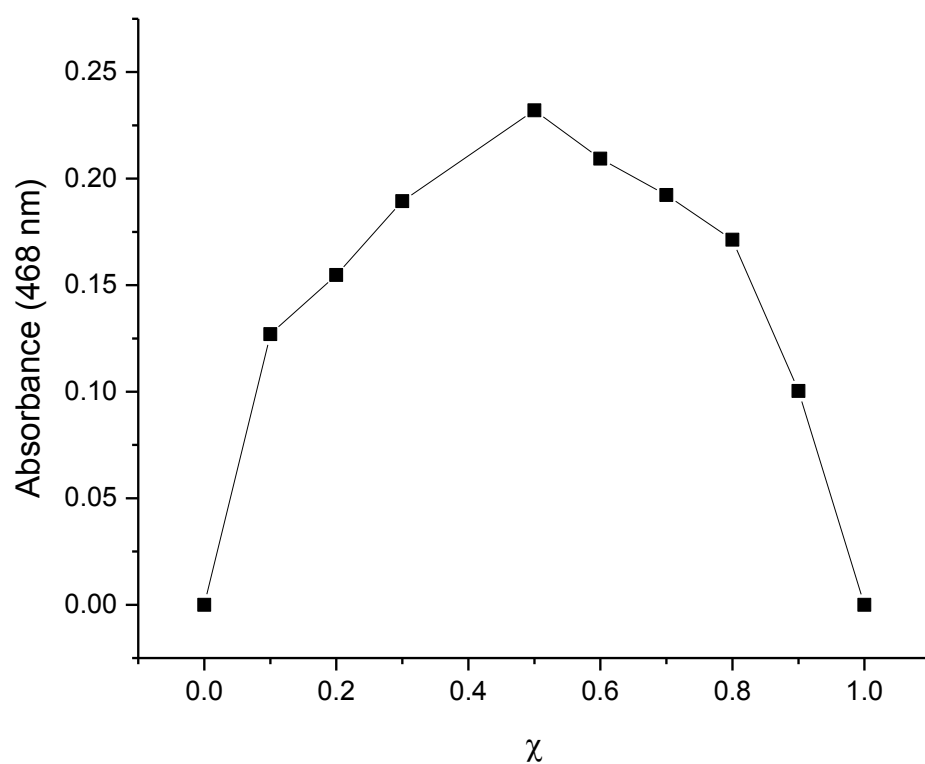


Diagrama Job Plot ($\lambda=468$ nm) mostrando la estequiometría 1:1 de $\mathbf{R5C12 \cdot 6NO_3}$.

4.2 Complejo de inclusión $\mathbf{R6C12 \cdot 6NO_3}$.

La estequiometría del complejo de inclusión formado entre **R6** y **12** se determinó a través del método de variaciones continuas (Job Plot). En la figura, la gráfica muestra su valor máximo a $\chi=0.5$, corroborando la existencia de un complejo de inclusión con una estequiometría 1:1.

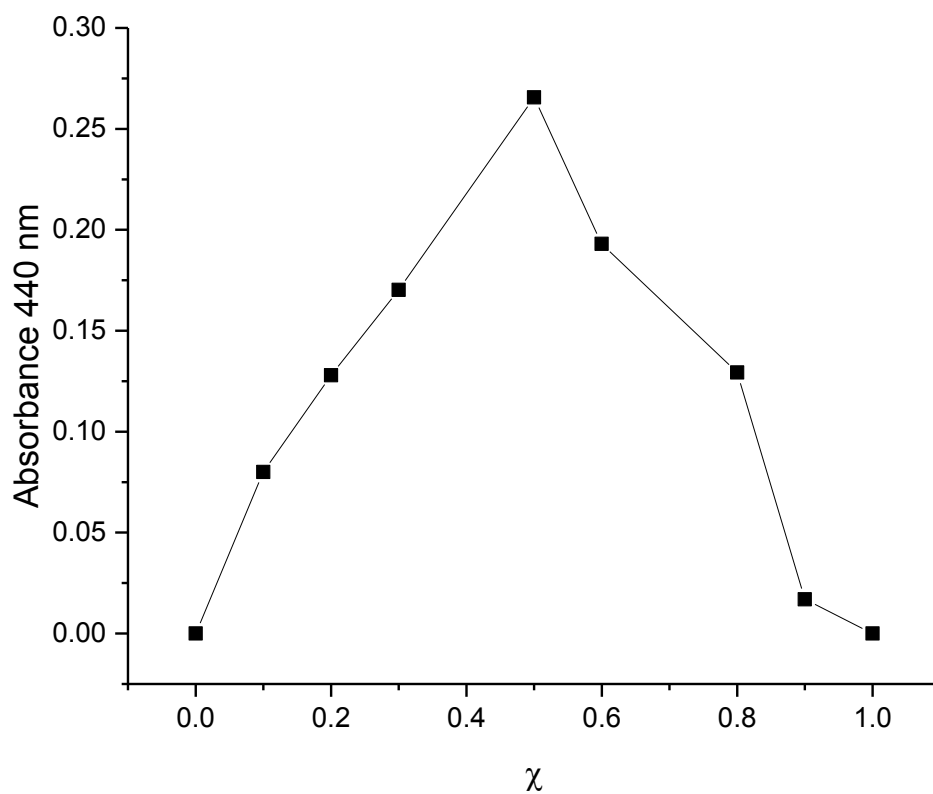


Diagrama Job Plot ($\lambda=440$ nm) mostrando la estequiometría 1:1 de $\mathbf{R6C12 \cdot 6NO_3}$.

4.3 Complejo de inclusión $\mathbf{R7C12 \cdot 8NO_3}$.

El diagrama Job Plot para el complejo de inclusión formado por **R7** y **12** muestra su valor máximo a $\chi = 0.3$, corroborando la existencia de un complejo de estequiometría 1:2.

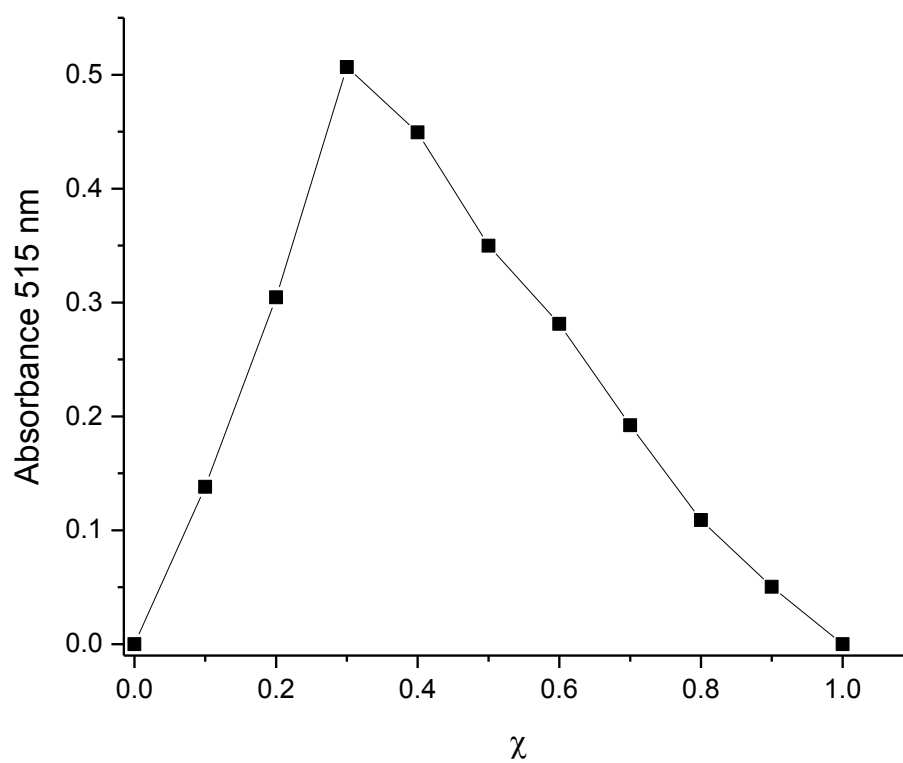


Diagrama Job Plot ($\lambda=515$ nm) mostrando la estequiometría 1:2 de $\mathbf{R7C(12)_2 \cdot 8NO_3}$.

5. DETERMINACIÓN DE LA CONSTANTE DE ASOCIACIÓN (K_a) A TRAVÉS DEL MÉTODO DE DILUCIÓN UV-VIS.

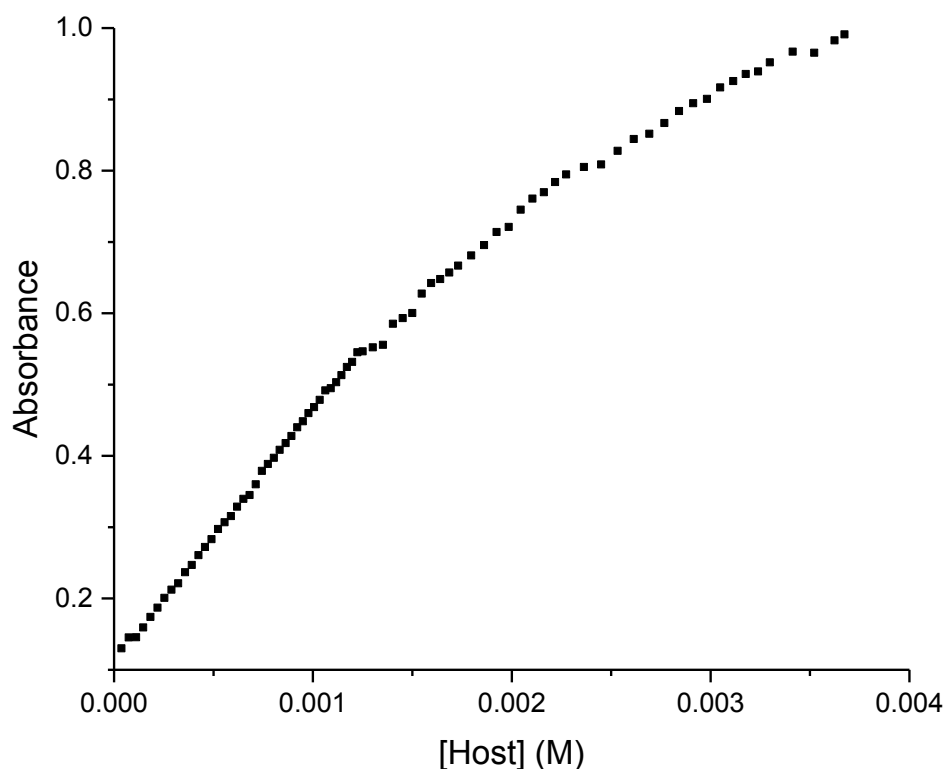
Para llevar a cabo estas medidas, se preparan por separado, una disolución 1 mM del sustrato (**12**) en agua y una disolución del sustrato (1mM) y receptor (**R5**·6NO₃, **R6**·6NO₃ y **R7**·8NO₃, 7.5 mM) en agua. Se añaden alícuotas de la disolución “host/guest” (10µL inicialmente, y después 20, 50, 100, y finalmente 200 µL) a la disolución del sustrato (2 mL). A continuación, se registra el correspondiente espectro UV-vis después de cada adición. Las curvas de valoración se ajustaron a modelos 1:1 o 1:2 usando el método Nelder-Mead implementado en la aplicación “bindfit webapp” (www.supramolecular.org) proporcionada por Pall Thordarson *et al.* Se representó la absorbancia (a diferentes longitudes de onda centradas en la banda de transferencia de carga del complejo de inclusión) frente a la concentración del receptor y sobre esos datos se hicieron los ajustes. Para **R5**·6NO₃ y **R6**·6NO₃, las curvas se ajustaron a una isoterma de enlace 1:1 y 2:1 para **R7**·8NO₃.

5.1. Complejo de inclusión **R5**·**12**·6NO₃.

T= 298 K, λ = 458, 463, 468, 473, 478 nm

$K_a = 238,27 \pm 1.24 \text{ M}^{-1}$

K error= $\pm 0,52 \text{ \% M}^{-1}$



Representación de la valoración del complejo **R5**·**12**·6NO₃

V_{añadido} (10⁻⁶ L)	[Host] (10⁻³ M)	Abs (458 nm)	Abs (463 nm)	Abs (468 nm)	Abs (473 nm)	Abs (478 nm)
10	0.037	0.137	0.133	0.130	0.126	0.123
20	0.074	0.152	0.149	0.145	0.142	0.138
30	0.111	0.152	0.149	0.146	0.142	0.139
40	0.147	0.166	0.163	0.159	0.156	0.152
50	0.183	0.180	0.177	0.174	0.170	0.166
60	0.218	0.194	0.191	0.187	0.184	0.179
70	0.254	0.207	0.204	0.201	0.197	0.193
80	0.288	0.220	0.216	0.212	0.209	0.204
90	0.323	0.228	0.225	0.221	0.218	0.213
100	0.357	0.243	0.240	0.237	0.233	0.228
110	0.391	0.253	0.251	0.247	0.243	0.238
120	0.425	0.268	0.265	0.261	0.257	0.252
130	0.458	0.279	0.276	0.272	0.268	0.263
140	0.491	0.290	0.287	0.283	0.279	0.274
150	0.523	0.305	0.301	0.297	0.293	0.287
160	0.556	0.314	0.311	0.307	0.303	0.298
170	0.588	0.323	0.319	0.315	0.311	0.305
180	0.619	0.335	0.332	0.329	0.325	0.319
190	0.651	0.347	0.344	0.340	0.335	0.329
200	0.682	0.353	0.350	0.345	0.340	0.335
210	0.713	0.368	0.364	0.360	0.355	0.349
220	0.743	0.386	0.383	0.379	0.374	0.368
230	0.774	0.396	0.393	0.389	0.383	0.377
240	0.804	0.406	0.402	0.397	0.392	0.385
250	0.833	0.416	0.413	0.408	0.403	0.397
260	0.863	0.426	0.423	0.418	0.413	0.406
270	0.892	0.436	0.433	0.428	0.422	0.416
280	0.921	0.448	0.445	0.440	0.434	0.427
290	0.950	0.455	0.453	0.448	0.443	0.437
300	0.978	0.467	0.464	0.460	0.454	0.447
310	1.006	0.476	0.473	0.468	0.463	0.456
320	1.034	0.485	0.483	0.479	0.473	0.466
330	1.062	0.497	0.495	0.492	0.487	0.480
340	1.090	0.501	0.499	0.495	0.490	0.483
350	1.117	0.511	0.508	0.503	0.497	0.490
360	1.144	0.521	0.518	0.513	0.506	0.498
370	1.171	0.531	0.529	0.525	0.519	0.512
380	1.197	0.538	0.536	0.532	0.526	0.519
390	1.224	0.551	0.549	0.545	0.540	0.533
400	1.250	0.552	0.550	0.547	0.542	0.535
420	1.302	0.558	0.556	0.552	0.547	0.539
440	1.352	0.562	0.560	0.556	0.550	0.543
460	1.402	0.589	0.588	0.585	0.580	0.573
480	1.452	0.599	0.598	0.593	0.588	0.580

500	1.500	0.605	0.604	0.600	0.596	0.588
520	1.548	0.631	0.630	0.628	0.622	0.615
540	1.594	0.646	0.645	0.642	0.637	0.630
560	1.641	0.651	0.651	0.648	0.643	0.635
580	1.686	0.661	0.661	0.657	0.651	0.644
600	1.731	0.669	0.670	0.667	0.662	0.657
630	1.797	0.683	0.683	0.681	0.676	0.668
660	1.861	0.697	0.698	0.696	0.691	0.684
690	1.924	0.715	0.716	0.714	0.711	0.705
720	1.985	0.723	0.724	0.721	0.717	0.710
750	2.045	0.748	0.747	0.745	0.741	0.734
780	2.104	0.761	0.762	0.761	0.756	0.750
810	2.162	0.769	0.771	0.770	0.766	0.759
840	2.218	0.784	0.786	0.784	0.781	0.773
870	2.274	0.794	0.796	0.795	0.792	0.785
920	2.363	0.804	0.806	0.805	0.802	0.795
970	2.449	0.808	0.810	0.809	0.806	0.800
1020	2.533	0.827	0.829	0.828	0.824	0.816
1070	2.614	0.840	0.844	0.844	0.841	0.834
1120	2.692	0.849	0.852	0.852	0.849	0.843
1170	2.768	0.862	0.866	0.867	0.864	0.859
1220	2.842	0.878	0.882	0.884	0.883	0.878
1270	2.913	0.888	0.892	0.895	0.893	0.888
1320	2.982	0.895	0.900	0.901	0.899	0.894
1370	3.049	0.911	0.915	0.917	0.915	0.911
1420	3.114	0.918	0.923	0.926	0.924	0.920
1470	3.177	0.931	0.935	0.936	0.934	0.928
1520	3.239	0.932	0.937	0.939	0.938	0.934
1570	3.298	0.945	0.950	0.952	0.950	0.945
1670	3.413	0.960	0.965	0.967	0.966	0.962
1770	3.521	0.957	0.963	0.965	0.965	0.961
1870	3.624	0.976	0.980	0.983	0.981	0.977
1920	3.673	0.982	0.988	0.991	0.991	0.987

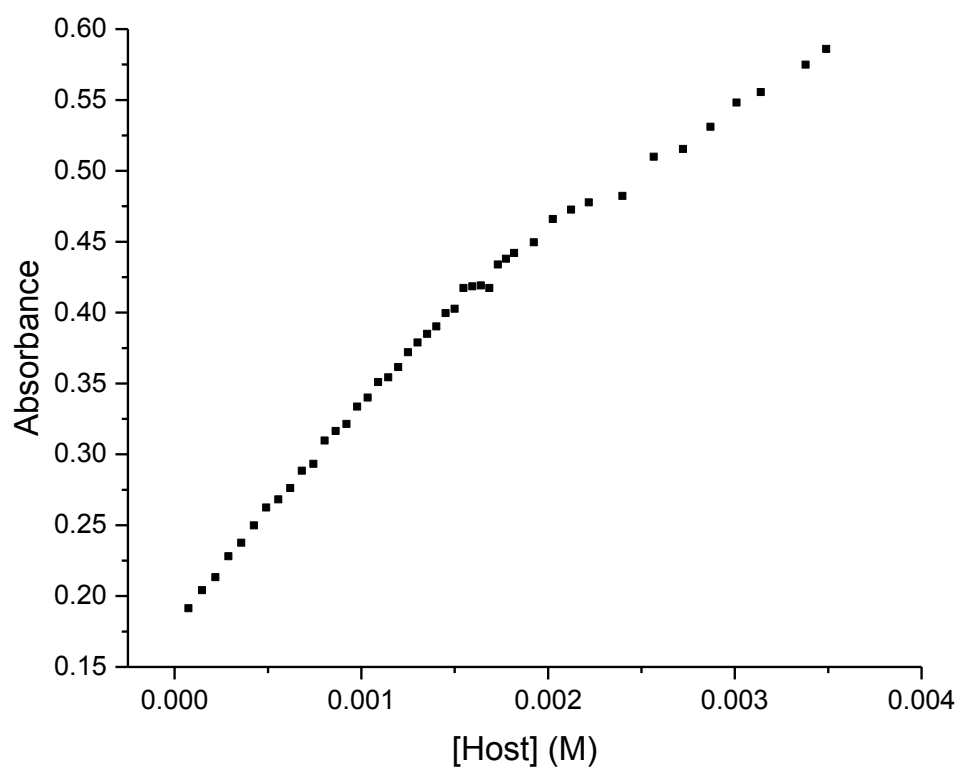
Datos de la valoración para la estimación de la K_a del complejo $R5C12 \cdot 6NO_3$

5.2. Complejo de inclusión $\text{R6C12} \cdot 6\text{NO}_3$.

$T = 298 \text{ K}$, $\lambda = 451, 455, 459, 462 \text{ nm}$

$K_a = 170.91 \pm 1.16 \text{ M}^{-1}$

$K_a \text{ error} = \pm 0.68 \% \text{ M}^{-1}$



Representación de la valoración del complejo $\text{R6C12} \cdot 6\text{NO}_3$

Vañadido (10 ⁻⁶ L)	[Host] (10 ⁻³ M)	Abs (451 nm)	Abs (455 nm)	Abs (459 nm)	Abs (462 nm)
20	0.074	0.195	0.191	0.188	0.184
40	0.147	0.208	0.204	0.200	0.196
60	0.218	0.218	0.213	0.209	0.205
80	0.288	0.233	0.228	0.224	0.220
100	0.357	0.242	0.238	0.233	0.229
120	0.425	0.255	0.250	0.246	0.242
140	0.491	0.267	0.262	0.258	0.253
160	0.556	0.274	0.268	0.263	0.259
180	0.619	0.281	0.276	0.271	0.266
200	0.682	0.294	0.288	0.283	0.279
220	0.743	0.299	0.293	0.289	0.284
240	0.804	0.315	0.310	0.305	0.300
260	0.863	0.322	0.316	0.311	0.306
280	0.921	0.327	0.322	0.316	0.312
300	0.978	0.339	0.334	0.328	0.322
320	1.030	0.346	0.340	0.335	0.329
340	1.090	0.357	0.351	0.345	0.340
360	1.140	0.360	0.354	0.349	0.344
380	1.200	0.368	0.362	0.356	0.350
400	1.250	0.379	0.372	0.365	0.359
420	1.300	0.384	0.379	0.373	0.368
440	1.350	0.391	0.385	0.379	0.373
460	1.400	0.396	0.390	0.384	0.378
480	1.450	0.406	0.400	0.394	0.388
500	1.500	0.409	0.403	0.397	0.392
520	1.550	0.423	0.417	0.411	0.406
540	1.590	0.425	0.418	0.413	0.407
560	1.640	0.425	0.419	0.412	0.407
580	1.690	0.423	0.417	0.411	0.406
600	1.730	0.440	0.434	0.427	0.422
620	1.770	0.444	0.438	0.431	0.425
640	1.820	0.448	0.442	0.436	0.430
690	1.920	0.456	0.450	0.443	0.437
740	2.030	0.473	0.466	0.459	0.453
790	2.120	0.479	0.473	0.466	0.460
840	2.220	0.484	0.478	0.472	0.466
940	2.400	0.489	0.482	0.476	0.470
1040	2.570	0.517	0.510	0.503	0.496
1140	2.720	0.522	0.515	0.508	0.501
1240	2.870	0.538	0.531	0.524	0.517
1340	3.010	0.554	0.548	0.541	0.535
1440	3.140	0.562	0.556	0.549	0.543
1640	3.380	0.582	0.575	0.568	0.561

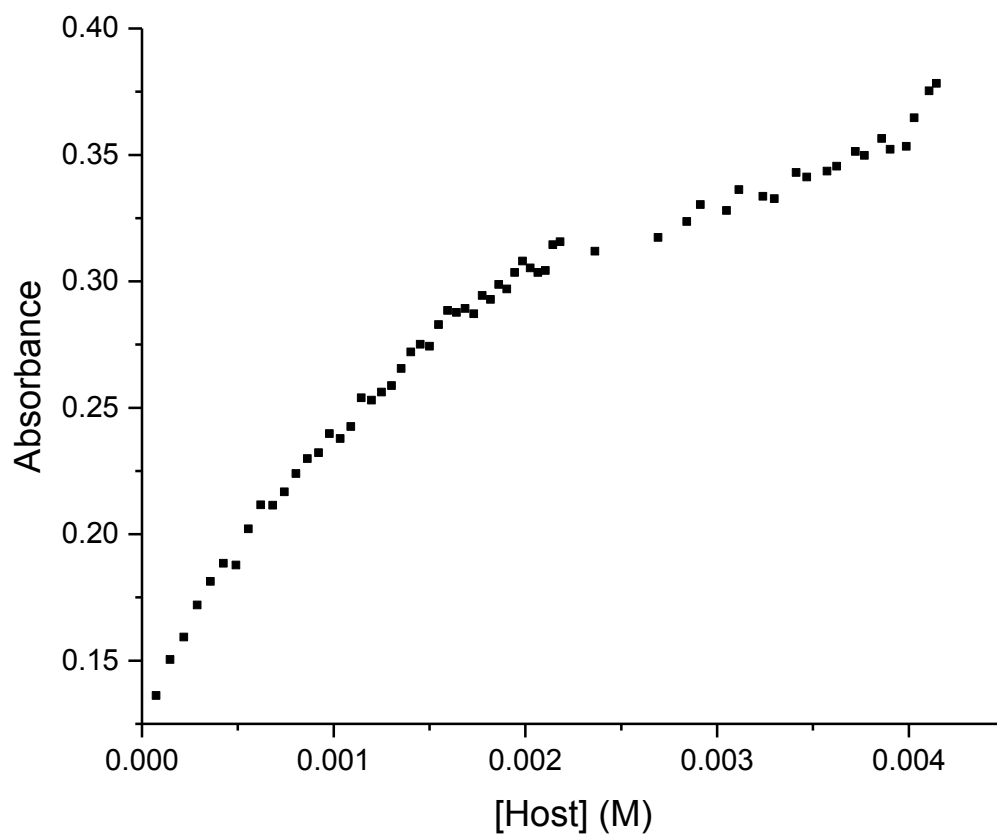
Datos de la valoración para la estimación de la Ka del complejo **R6C12**·6NO₃

5.3. Complejo de inclusión $\text{R7C(12)}_2 \cdot 8\text{NO}_3$.

$T = 298 \text{ K}$, $\lambda = 510, 515, 520, 525 \text{ nm}$

$K_a = K_{11} \cdot K_{12} = 2.32 \cdot 10^6 \pm 5.1 \cdot 10^3$; $K_{11} = 541.21 \pm 23.76 \text{ M}^{-1}$; $K_{21} = 4292.56 \pm 214.63 \text{ M}^{-1}$

$K_{11} \text{ error} = \pm 4.39 \% \text{ M}^{-1}$; $K_{21} \text{ error} = \pm 5.00 \% \text{ M}^{-1}$



Representación de la valoración del complejo $\text{R7C(12)}_2 \cdot 8\text{NO}_3$

V_{añadido} (10⁻⁶ L)	[Host] (10⁻³ M)	Abs (510 nm)	Abs (515 nm)	Abs (520 nm)	Abs (525 nm)
20	0.074	0.139	0.136	0.134	0.132
40	0.147	0.153	0.150	0.148	0.145
60	0.218	0.162	0.159	0.158	0.156
80	0.288	0.174	0.172	0.171	0.169
100	0.357	0.183	0.181	0.181	0.178
120	0.425	0.190	0.188	0.188	0.185
140	0.491	0.189	0.188	0.187	0.185
160	0.556	0.204	0.202	0.202	0.200
180	0.619	0.213	0.212	0.212	0.209
200	0.682	0.213	0.211	0.212	0.210
220	0.743	0.218	0.217	0.217	0.215
240	0.804	0.225	0.224	0.223	0.221
260	0.863	0.230	0.230	0.229	0.227
280	0.921	0.233	0.232	0.232	0.230
300	0.978	0.240	0.240	0.239	0.237
320	1.034	0.239	0.238	0.237	0.236
340	1.090	0.243	0.243	0.242	0.241
360	1.144	0.255	0.254	0.253	0.252
380	1.197	0.253	0.253	0.252	0.251
400	1.250	0.257	0.256	0.256	0.254
420	1.302	0.260	0.259	0.258	0.256
440	1.352	0.266	0.266	0.266	0.263
460	1.402	0.273	0.272	0.272	0.270
480	1.452	0.276	0.275	0.275	0.273
500	1.500	0.275	0.274	0.274	0.272
520	1.548	0.284	0.283	0.283	0.281
540	1.594	0.289	0.288	0.288	0.286
560	1.641	0.288	0.288	0.288	0.286
580	1.686	0.289	0.289	0.288	0.288
600	1.731	0.287	0.287	0.287	0.285
620	1.775	0.294	0.294	0.294	0.292
640	1.818	0.293	0.293	0.293	0.291
660	1.861	0.299	0.299	0.299	0.297
680	1.903	0.297	0.297	0.297	0.296
700	1.944	0.305	0.304	0.303	0.302
720	1.985	0.308	0.308	0.308	0.306
740	2.026	0.306	0.305	0.305	0.302
760	2.065	0.304	0.304	0.303	0.302
780	2.104	0.305	0.304	0.304	0.302
800	2.143	0.315	0.314	0.314	0.313
820	2.181	0.316	0.316	0.315	0.313
920	2.363	0.312	0.312	0.312	0.311
1120	2.692	0.318	0.317	0.317	0.315
1220	2.842	0.324	0.324	0.323	0.321

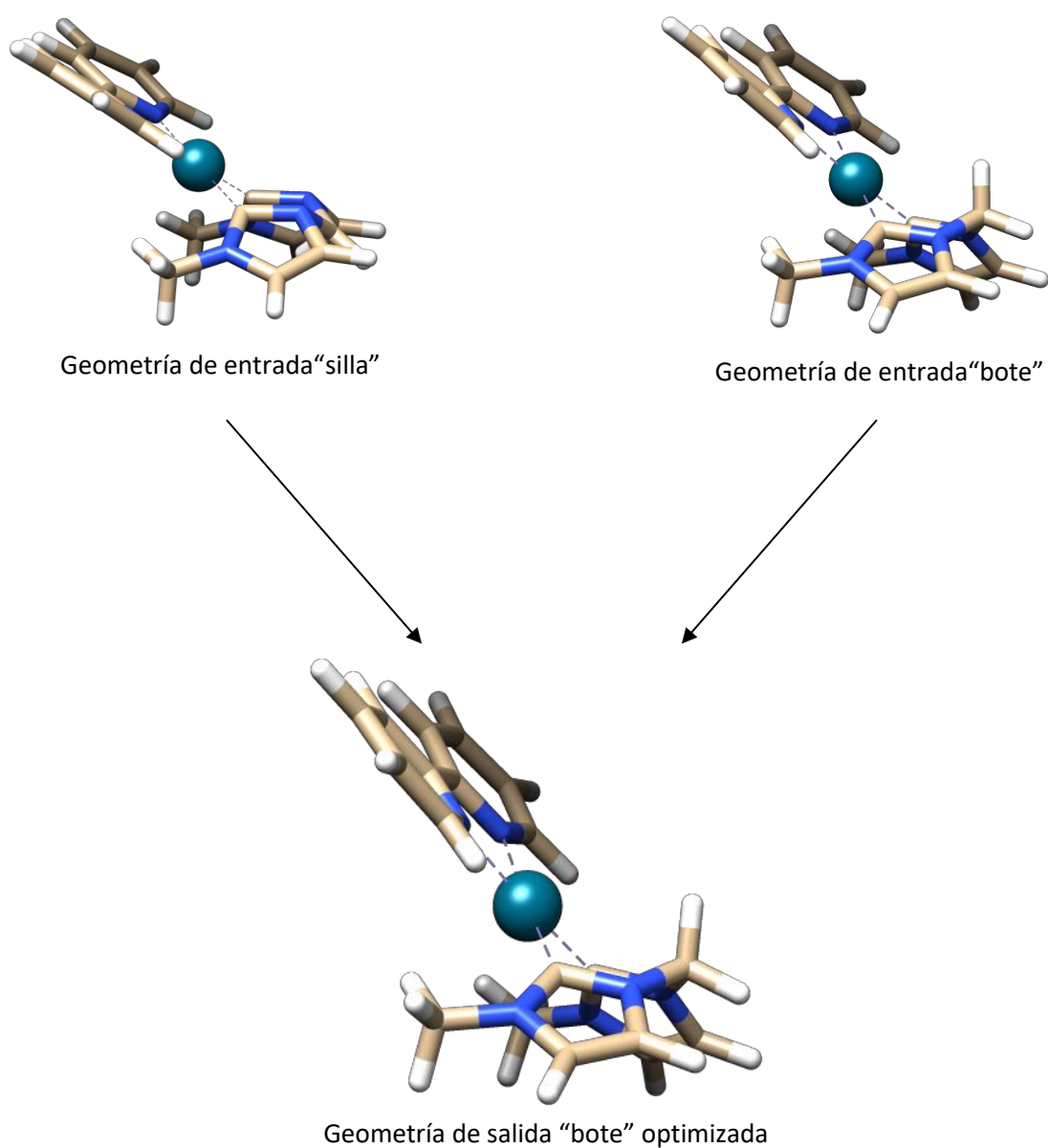
1270	2.913	0.331	0.330	0.330	0.328
1370	3.049	0.328	0.328	0.327	0.326
1420	3.114	0.337	0.336	0.335	0.333
1520	3.239	0.334	0.334	0.333	0.331
1570	3.298	0.333	0.333	0.332	0.330
1670	3.413	0.345	0.343	0.342	0.339
1720	3.468	0.342	0.341	0.341	0.339
1820	3.573	0.345	0.344	0.343	0.341
1870	3.624	0.347	0.346	0.346	0.344
1970	3.722	0.352	0.351	0.350	0.350
2020	3.769	0.350	0.350	0.349	0.347
2120	3.859	0.356	0.356	0.356	0.354
2170	3.903	0.352	0.352	0.352	0.350
2270	3.987	0.354	0.353	0.353	0.351
2320	4.028	0.365	0.365	0.365	0.362
2420	4.106	0.376	0.375	0.376	0.374
2470	4.144	0.379	0.378	0.377	0.375

Datos de la valoración para la estimación de la Ka del complejo $\text{R7C(12)}_2 \cdot 8\text{NO}_3$

6. ARCHIVOS DE SALIDA DE LOS CÁLCULOS DFT PARA LOS COMPLEJOS 9 Y 11

6.1. Complejo 9²⁺.

El estudio conformacional de “silla/bote” del centro metálico en el complejo **9** muestra que la conformación más estable es la de tipo “bote” (en agua y en vacío a este nivel de cálculo). Además cuando introducimos ambas conformaciones como geometrías de entrada, la geometría final optimizada siempre es la de tipo “bote”.



9⁺2, B3LYP/LanL2DZ/3-21G, aqueous solution

Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	6	0	-3.958667	-1.495349	-0.070126
2	6	0	-2.803683	-0.741370	-0.079807
3	6	0	-1.510771	-2.662657	-0.254127
4	6	0	-2.628543	-3.470163	-0.262717
5	1	0	-4.916420	-1.030695	-0.006909
6	1	0	-0.532645	-3.077583	-0.336035
7	1	0	-2.520820	-4.529754	-0.348447
8	7	0	-1.599700	-1.336377	-0.147936
9	6	0	-1.511155	2.662612	-0.254206
10	6	0	-2.803717	0.741185	-0.078924
11	6	0	-2.628965	3.470093	-0.260239
12	1	0	-0.533181	3.077606	-0.337594
13	6	0	-3.958665	1.495162	-0.065853
14	1	0	-2.521439	4.529732	-0.345633
15	1	0	-4.916240	1.030480	-0.000138
16	7	0	-1.599855	1.336272	-0.148611
17	46	0	0.032633	0.000037	-0.019659
18	6	0	1.618612	-1.362533	0.006322
19	6	0	1.618868	1.362492	0.004764
20	7	0	2.648893	-1.183592	-0.844806
21	7	0	1.933394	-2.436197	0.734724
22	7	0	2.649039	1.182383	-0.846276
23	7	0	1.933872	2.437062	0.731752
24	6	0	3.623731	-2.167763	-0.652607
25	6	0	2.739360	-0.001140	-1.701435
26	6	0	3.174194	-2.953693	0.328330
27	6	0	1.179847	-2.966356	1.885533
28	6	0	3.624080	2.166585	-0.655332
29	6	0	3.174736	2.953831	0.324631
30	6	0	1.180635	2.968805	1.882027
31	1	0	4.518038	-2.205322	-1.225225
32	1	0	1.924546	-0.001526	-2.403137

33	1	0	3.680129	-0.001507	-2.220778
34	1	0	3.599703	-3.813630	0.784807
35	1	0	0.315784	-2.346302	2.055421
36	1	0	0.873831	-3.981956	1.686467
37	1	0	1.812712	-2.942144	2.759651
38	1	0	4.518352	2.203264	-1.228067
39	1	0	3.600418	3.814273	0.779993
40	1	0	0.874862	3.984249	1.681793
41	1	0	0.316446	2.349188	2.052823
42	1	0	1.813640	2.945483	2.756069
43	6	0	-3.868947	-2.874939	-0.155759
44	1	0	-4.759561	-3.468057	-0.149227
45	6	0	-3.869125	2.874811	-0.150769
46	1	0	-4.759710	3.467941	-0.141677

Zero-point correction= 0.403652 (Hartree/Particle)

Thermal correction to Energy= 0.423484

Thermal correction to Enthalpy= 0.424429

Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.355120

Sum of electronic and zero-point Energies= -1177.239273

Sum of electronic and thermal Energies= -1177.219441

Sum of electronic and thermal Enthalpies= -1177.218497

Sum of electronic and thermal Free Energies= -1177.287805

9⁺2, B3LYP/LanL2DZ/6-31G(d), vacuo

Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	6	0	3.967209	1.504139	-0.069008
2	6	0	2.796995	0.739944	-0.061882
3	6	0	1.508831	2.677438	-0.263633
4	6	0	2.637407	3.490067	-0.297448
5	1	0	4.937193	1.027509	-0.002173
6	1	0	0.516311	3.099872	-0.355088
7	1	0	2.528658	4.562815	-0.413512
8	7	0	1.577244	1.341176	-0.129153
9	6	0	1.508834	-2.677451	-0.263676
10	6	0	2.796994	-0.739962	-0.061899
11	6	0	2.637410	-3.490075	-0.297518
12	1	0	0.516316	-3.099891	-0.355132
13	6	0	3.967211	-1.504154	-0.069053
14	1	0	2.528680	-4.562823	-0.413602
15	1	0	4.937184	-1.027502	-0.002218
16	7	0	1.577242	-1.341190	-0.129171
17	46	0	-0.071489	-0.000001	-0.002217
18	6	0	-1.607211	1.325182	0.000683
19	6	0	-1.607211	-1.325185	0.000718
20	7	0	-2.637704	1.184749	-0.875016
21	7	0	-1.915702	2.406487	0.748545
22	7	0	-2.637702	-1.184777	-0.874989
23	7	0	-1.915720	-2.406452	0.748629
24	6	0	-3.588633	2.179387	-0.684012
25	6	0	-2.752051	-0.000024	-1.722954
26	6	0	-3.127477	2.951908	0.332117
27	6	0	-1.174861	2.896281	1.918355
28	6	0	-3.588625	-2.179418	-0.683969
29	6	0	-3.127479	-2.951901	0.332194
30	6	0	-1.174903	-2.896183	1.918481
31	1	0	-4.482564	2.258552	-1.284234
32	1	0	-1.959008	-0.000032	-2.473205

33	1	0	-3.722698	-0.000030	-2.217942
34	1	0	-3.549925	3.830058	0.796999
35	1	0	-0.273596	2.297761	2.044471
36	1	0	-0.908837	3.946647	1.777879
37	1	0	-1.800068	2.798202	2.809151
38	1	0	-4.482549	-2.258607	-1.284198
39	1	0	-3.549931	-3.830036	0.797103
40	1	0	-0.908794	-3.946531	1.778029
41	1	0	-0.273691	-2.297594	2.044640
42	1	0	-1.800163	-2.798145	2.809244
43	6	0	3.889697	2.891046	-0.180081
44	1	0	4.795676	3.488708	-0.189828
45	6	0	3.889701	-2.891057	-0.180148
46	1	0	4.795679	-3.488721	-0.189918

Zero-point correction= 0.375129 (Hartree/Particle)

Thermal correction to Energy= 0.397491

Thermal correction to Enthalpy= 0.398435

Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.323596

Sum of electronic and zero-point Energies= -1190.491139

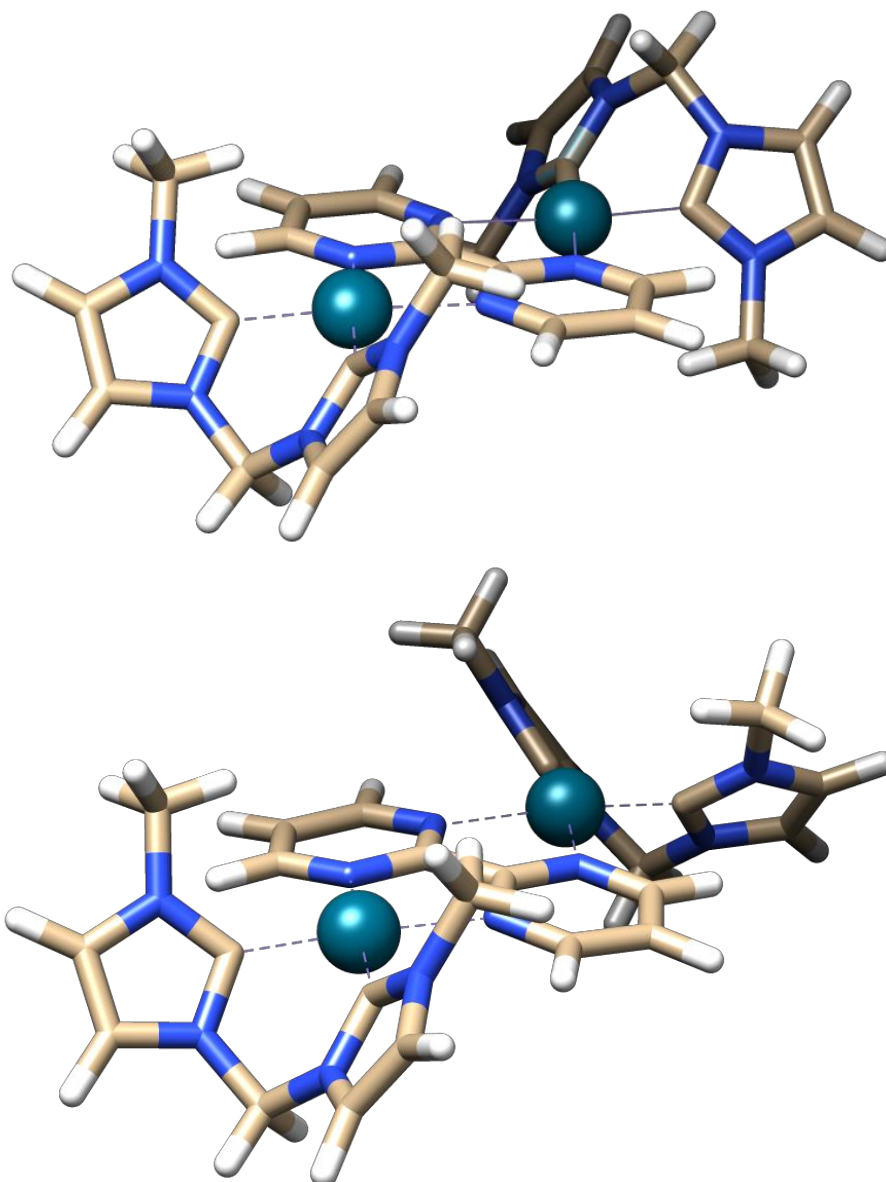
Sum of electronic and thermal Energies= -1190.468777

Sum of electronic and thermal Enthalpies= -1190.467832

Sum of electronic and thermal Free Energies= -1190.542672

6.2. Complejos **sin-11⁺⁴** y **anti-11⁺⁴**.

Se optimizaron las estructuras sin y anti y se observó que ambas tienen una diferencia poco significativa entre las energías de los conformeros (siendo **sin-11⁺⁴** 0.621 kcal/mol más estable que **anti-11⁺⁴**, B3LYP/LanL2DZ/6-31G(d), vacuo)



Geometrías optimizadas para **anti-11⁺⁴** (arriba) y **sin-11⁺⁴** (abajo).

sin-11⁴, B3LYP/LanL2DZ/6-31G(d), vacuo

Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	6	0	0.000018	-0.740547	0.049371
2	6	0	1.189474	-2.701380	-0.122812
3	6	0	-0.000109	-3.420358	-0.202433
4	1	0	2.155710	-3.189402	-0.177769
5	1	0	-0.000149	-4.498433	-0.325090
6	7	0	1.191365	-1.360930	0.008734
7	6	0	1.189867	2.701570	-0.122399
8	6	0	0.000068	0.740856	0.049539
9	6	0	0.000401	3.420799	-0.201515
10	1	0	2.156184	3.189406	-0.177534
11	1	0	0.000502	4.498906	-0.323878
12	7	0	1.191509	1.361097	0.008802
13	46	0	2.951856	0.000001	0.052454
14	6	0	4.485524	-1.303746	-0.084878
15	6	0	4.485671	1.303590	-0.085031
16	7	0	5.418464	-1.181243	-1.064197
17	7	0	4.856775	-2.373123	0.650529
18	7	0	5.418567	1.180878	-1.064372
19	7	0	4.856900	2.373175	0.650087
20	6	0	6.371692	-2.184864	-0.956724
21	6	0	5.472026	-0.000249	-1.926712
22	6	0	6.011949	-2.937208	0.116348
23	6	0	4.254198	-2.832809	1.911571
24	6	0	6.371852	2.184469	-0.957089
25	6	0	6.012136	2.937059	0.115816
26	6	0	4.254349	2.833134	1.911050
27	1	0	7.200156	-2.284369	-1.643514
28	1	0	4.632419	-0.000267	-2.624822
29	1	0	6.407113	-0.000336	-2.486181
30	1	0	6.476847	-3.811517	0.549440
31	1	0	3.369979	-2.232191	2.126653
32	1	0	3.988664	-3.889785	1.832695

33	1	0	4.975163	-2.706126	2.722956
34	1	0	7.200317	2.283804	-1.643902
35	1	0	6.477052	3.811460	0.548706
36	1	0	3.988897	3.890116	1.831995
37	1	0	3.370079	2.232621	2.126226
38	1	0	4.975308	2.706531	2.722452
39	6	0	-1.189616	-2.701245	-0.123102
40	1	0	-2.155925	-3.189084	-0.178386
41	6	0	-1.189245	2.701828	-0.122152
42	1	0	-2.155424	3.189955	-0.177086
43	7	0	-1.191191	1.361378	0.008942
44	7	0	-1.191420	-1.360781	0.008347
45	46	0	-2.951929	0.000116	0.052165
46	6	0	-4.485886	1.303639	-0.084975
47	7	0	-5.418843	1.180704	-1.064222
48	6	0	-6.012539	2.936974	0.115749
49	6	0	-6.372253	2.184161	-0.957020
50	1	0	-6.477606	3.811301	0.548623
51	1	0	-7.200744	2.283293	-1.643828
52	6	0	-4.485430	-1.303808	-0.084797
53	7	0	-5.418549	-1.181466	-1.063972
54	6	0	-6.011554	-2.937495	0.116712
55	6	0	-6.371633	-2.185185	-0.956274
56	1	0	-6.476252	-3.811894	0.549838
57	1	0	-7.200247	-2.284791	-1.642864
58	7	0	-4.857230	2.373281	0.650023
59	7	0	-4.856377	-2.373219	0.650705
60	6	0	-4.254664	2.833513	1.910861
61	1	0	-3.988942	3.890407	1.831496
62	1	0	-4.975728	2.707374	2.722251
63	1	0	-3.370585	2.232836	2.126343
64	6	0	-4.253433	-2.832872	1.911577
65	1	0	-4.974393	-2.706794	2.723043
66	1	0	-3.987359	-3.889685	1.832443
67	1	0	-3.369522	-2.231835	2.126720
68	6	0	-5.472435	-0.000496	-1.926481
69	1	0	-4.632948	-0.000459	-2.624721

70	1	0	-6.407586	-0.000683	-2.485788
----	---	---	-----------	-----------	-----------

 Zero-point correction= 0.565137 (Hartree/Particle)

Thermal correction to Energy= 0.601846

Thermal correction to Enthalpy= 0.602791

Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.495381

Sum of electronic and zero-point Energies= -1917.539482

Sum of electronic and thermal Energies= -1917.502772

Sum of electronic and thermal Enthalpies= -1917.501828

Sum of electronic and thermal Free Energies= -1917.609237

anti-11⁺, B3LYP/LanL2DZ/6-31G(d), vacuo

Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	6	0	-0.000086	0.740699	-0.000036
2	6	0	-1.189460	2.708527	0.021748
3	6	0	-0.000352	3.432188	-0.000111
4	1	0	-2.155592	3.199427	0.023100
5	1	0	-0.000456	4.517194	-0.000130
6	7	0	-1.190783	1.362028	0.044374
7	6	0	-1.189143	-2.708419	0.021912
8	6	0	0.000027	-0.740444	-0.000066
9	6	0	0.000045	-3.431947	0.000196
10	1	0	-2.155240	-3.199385	0.023168
11	1	0	0.000092	-4.516953	0.000416
12	7	0	-1.190576	-1.361922	0.044371
13	46	0	-2.952326	-0.000037	0.109294
14	6	0	-4.490820	1.300453	-0.006716
15	6	0	-4.490792	-1.300580	-0.006943
16	7	0	-5.426581	1.180847	-0.983822
17	7	0	-4.866051	2.360158	0.740287
18	7	0	-5.426540	-1.180809	-0.984048
19	7	0	-4.866079	-2.360372	0.739910
20	6	0	-6.385506	2.177835	-0.863631
21	6	0	-5.481677	0.000105	-1.847074
22	6	0	-6.026241	2.922615	0.214773
23	6	0	-4.264627	2.809536	2.005774
24	6	0	-6.385514	-2.177772	-0.863992
25	6	0	-6.026287	-2.922712	0.214310
26	6	0	-4.264542	-2.810132	2.005199
27	1	0	-7.216988	2.278772	-1.546549
28	1	0	-4.642977	0.000183	-2.546142
29	1	0	-6.417626	0.000137	-2.405070
30	1	0	-6.494228	3.790644	0.657085
31	1	0	-3.382739	2.204774	2.219134
32	1	0	-3.996664	3.866601	1.935923

33	1	0	-4.987798	2.678806	2.814556
34	1	0	-7.216977	-2.278594	-1.546950
35	1	0	-6.494282	-3.790816	0.656470
36	1	0	-3.995364	-3.866845	1.934602
37	1	0	-3.383421	-2.204530	2.219348
38	1	0	-4.988126	-2.680890	2.813848
39	6	0	1.188861	2.708735	-0.021874
40	1	0	2.154921	3.199771	-0.023105
41	6	0	1.189176	-2.708368	-0.021804
42	1	0	2.155271	-3.199320	-0.023209
43	7	0	1.190642	-1.361862	-0.044535
44	7	0	1.190428	1.362265	-0.044477
45	46	0	2.952347	0.000047	-0.109248
46	6	0	4.490841	-1.300468	0.006938
47	7	0	5.426708	-1.180788	0.983937
48	6	0	6.026419	-2.922482	-0.214668
49	6	0	6.385619	-2.177756	0.863789
50	1	0	6.494482	-3.790421	-0.657078
51	1	0	7.217166	-2.278585	1.546641
52	6	0	4.490926	1.300468	0.006968
53	6	0	6.385968	2.177524	0.863412
54	6	0	6.026616	2.922292	-0.214975
55	1	0	7.217646	2.278259	1.546118
56	1	0	6.494615	3.790303	-0.657317
57	7	0	4.866078	-2.360224	-0.740019
58	7	0	5.426820	1.180808	0.983913
59	6	0	4.264424	-2.809984	-2.005232
60	1	0	4.987927	-2.680701	-2.813955
61	1	0	3.995305	-3.866719	-1.934658
62	1	0	3.383266	-2.204414	-2.219323
63	6	0	5.481792	-0.000019	1.847087
64	1	0	6.417654	-0.000050	2.405234
65	1	0	4.642985	0.000030	2.546026
66	7	0	4.866178	2.360134	-0.740145
67	6	0	4.264173	2.809971	-2.005151
68	1	0	3.383177	2.204139	-2.219163
69	1	0	3.994698	3.866578	-1.934301

70	1	0	4.987571	2.681108	-2.814037
----	---	---	----------	----------	-----------

Zero-point correction= 0.565168 (Hartree/Particle)

Thermal correction to Energy= 0.601815

Thermal correction to Enthalpy= 0.602760

Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.495585

Sum of electronic and zero-point Energies= -1917.538664

Sum of electronic and thermal Energies= -1917.502017

Sum of electronic and thermal Enthalpies= -1917.501073

Sum of electronic and thermal Free Energies= -1917.608248

